Aus der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie

der Universitätsklinik Würzburg

Behandlungsergebnisse beim Mammakarzinom

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Barbara Schulz

aus Berlin

Würzburg, den 22.Juli 1981

Aus der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie

der Universitätsklinik Würzburg

Behandlungsergebnisse beim Mammakarzinom

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Barbara Schulz

aus Berlin

Würzburg, den 22.Juli 1981

Referent:	Prof. Dr. med. W. Bohndorf
Korreferent:	Prof. Dr. med. G. Viehweger
Dekan:	Prof. Dr. med. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 24.11.1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

G L I E D E R U N G

		Seite
1.	Einleitung	1
2.	Literaturübersicht	2
2.1.	Häufigkeit	2
2.2.	Alters- und Geschlechtsverteilung	2
2.3.	Ätiologie	4
2.4.	Klassifizierung	4
2.5.	Seiten- und Quadrantenlokalisation	12
2.6.	Symptomatik	13
2.7.	Metastasierung und Rezidive	14
2.8.	Diagnostik	19
2.9.	Histologische Einteilung	20
2.10.	Therapie und Ergebnisse	22
2.10.1.	Indikationsstellung	22
2.10.2.	Operative Methoden	23
2.10.3.	Strahlentherapie	28
2.10.4.	Systemische Therapie	42
2.10.4.1.	Cystostatische und Immuntherapie	42
2.10.4.2	Endokrine Therapie	43
2.10.5.	Therapie von Rezidiven und Metastasen	43
2.11.	Prognose	44
3.	Eigene Untersuchungen	48
3.1.	Patientengut	48
3.1.1.	Zusammensetzung	48
3.1.2.	Vortherapie	49
3.1.3.	Eigene Therapie	49
3.1.4.	Altersverteilung	50
3.1.5.	Histologie und Seitenlokalisation	51
3.1.6.	Stadieneinteilung	52

3.2.	Behandlungsergebnisse	53
3.2.1.	Überlebenszeiten insgesamt	53
3.2.2.	Krankheitsfreie Intervalle und Häufigkeit von Sekundärmanifestationen	56
3.2.3.	Überlebenszeiten der Patienten mit Sekundärmanifestationen	61
3.2.4.	Einfluß der Histologie auf Überlebenszeit und Metastasierung	65
3.2.5.	Patienten mit Zweitkarzinomen	69
3.2.6.	Primär bestrahlte Patienten	70
4.	Diskussion	70
4.1.	Alters- und Geschlechtsverteilung	70
4.2.	Seitenlokalisation	71
4.3.	Stadieneinteilung	71
4.4.	Histologie	72
4.5.	Therapie	73
4.6.	Überlebenszeiten und Prognose nach postoperativer Strahlentherapie	75
4.6.1.	Stadium bei Primärtherapie	75
4.6.2.	Wiedererkrankungsfälle	76
4.6.3.	Histologie	78
4.6.4.	Zweitkarzinom	79
4.7.	Überlebenszeit und Prognose nach primärer Strahlentherapie	79
5.	Zusammenfassung	80
	Literaturverzeichnis	I

1. EINLEITUNG

Das Mammakarzinom ist heute die häufigste maligne Geschwulst der Frau.

Entsprechend der Bedeutung dieser Geschwulstform, auch aufgrund neuer onkologischer Erkenntnisse und neuer Therapiemöglichkeiten ist die Diskussion um das Mammakarzinom wieder in den Mittelpunkt des Interesses gerückt. Die Frühdiagnose wird weltweit propagiert, cystostatische Substanzen werden bei fortgeschrittenen Fällen, aber auch zur Behandlung okkulter Metastasen erprobt, und die Strahlentherapie, bisher praktisch regelmäßig postoperativ eingesetzt, ist zum Gegenstand lebhafter Auseinandersetzungen geworden. Um eine "optimale Therapie" wird unverändert gerungen.

Diese Arbeit befaßt sich mit den 490 Patienten mit Mammakarzinom, die in den Jahren 1961 bis 1977 in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie behandelt wurden, entweder postoperativ, wie in den meisten Fällen, oder primär, als ausschließliche Therapie.

Es ist Aufgabe der Arbeit, die Ergebnisse der ärztlichen Bemühungen festzustellen, insbesondere aber die prognostischen Faktoren zu untersuchen.

Von besonderer Bedeutung ist dabei die Häufigkeit lokaler und regionaler Rezidive oder späterer Fernmetastasierung in Abhängigkeit von prognostischen Faktoren wie Alter des Patienten, Stadium des Tumors, Histologie und Behandlungsmethode.

Gerade im Zeitalter der sog. prospektiven Studien dürfte es besonders wichtig sein, eine Bestandsaufnahme über die bisherigen Ergebnisse vorzulegen, zumal in der Klinik

EDV-orientierte Patientendatei zur Verfügung steht, die eine saubere Auswertung der Daten ermöglicht.

2. LITERATURÜBERSICHT

2.1. Häufigkeit

Die Sterbeziffern am Mammakarzinom haben sich in der Bundesrepublik Deutschland von 1952 bis 1967 verdoppelt (BLEYL u. Ma.). Im Jahre 1975 lag das Mammakarzinom unter den Sterbefällen infolge bösartiger Geschwülste mit 15,8% beim weiblichen Geschlecht an der Spitze der Statistik (GROPP). Es hat damit die Tumoren der inneren Geschlechtsorgane der Frau auf den zweiten Rang verdrängt.

In der Erkrankungshäufigkeit umfaßt es 20% aller malignen Tumoren der Frau, nach BRADY u. Ma. sogar mindestens 25%, wobei fast weltweit eine weitere langsame Zunahme des Mammakarzinoms beobachtet wird (GROPP). Dennoch bestehen große Unterschiede in der geographischen Verteilung. So ist die Erkrankung z.B. in Europa und Nordamerika wesentlich häufiger als in Japan (EDER u. GEDIGK). Die Morbidität in einer altersstandardisierten Bevölkerung beträgt für 100 000 Frauen in der Bundesrepublik Deutschland 51,5, Großbritannien 63,2, USA (New York) 67,9, Japan 16,8, Südafrike (Mocambique) 4,4 und für die kanadischen Eskimos 1,3 (GROPP). Dabei konnte bisher keine Abhängigkeit von Umweltbedingungen oder Rassenmerkmalen nachgewiesen werden.

2.2 Alters- und Geschlechtsverteilung

Vor dem zwanzigsten Lebensjahr ist das Mammakarzinom sehr selten (EDER u. GEDIGK). Der Altersgipfel der Erkrankungen liegt zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr (BLEYL u. Ma.).

Nach DIETZ und MEISER bestehen zwei Gipfel zwischen 46 und 50 sowie 56 und 60 Jahren.

In diesen Zeitraum fällt auch das von den meisten Autoren im eigenen Untersuchungsgut ermittelte Durchschnittsalter beim erstmaligen Auftreten der Erkrankung (Tabelle 1).

Autor	Jahr	Durchschnittsalter (Jahre)
DENNIS u. Ma.	1975	52,3
GERLACH u. HERMANUTZ	1975	54,0
DIETZ u. MEISER	1978	54
BROWN u. Ma.	1977	54,2
DONEGAN	1977	61
HACKL	1979	56,97

Tabelle 1: Durchschnittsalter beim ersten Auftreten eines Mammakarzinoms

Nach HEIDENREICH umfaßt das Vorkommen von Mammakarzinomen bei Kindern und Jugendlichen unter zwanzig Jahren höchstens 0,09% aller Fälle. So liegen jeweils nur Einzelbeobachtungen verschiedener Autoren über Erkrankungen dieser Altersgruppe vor. Die Statistik der WHO registriert in den Jahren 1955 bis 1965 unter 760 000 weiblichen Todesfällen an Mammakarzinom nur 206 in einem Alter von 19 Jahren und jünger.

Beim Mann nimmt das Mammakarzinom nur 1,5% aller malignen Tumoren ein (CRICHLOW), damit beträgt das Verhältnis Mann zu Frau 1:140 (BLEYL u.Ma.). Der Altersgipfel liegt nach CHRICHLOW etwas höher als bei der Frau.

2.3. Ätiologie

Eine Ursache für die Entwicklung von Brustkrebs ist unbekannt, doch werden immer wieder mögliche Risikofaktoren diskutiert. So ist die Wahrscheinlichkeit, ein Mammakarzinom zu entwickeln, größer für solche Frauen, bei denen eine familiäre Häufung dieser Erkrankung besteht (SACHS, ZIEGLER u. PROBST; EGAN; KOCSIS), die ihre Menarche mit vierzehn oder mehr Jahren hatten (SACHS, ZIEGLER u. PROBST), wenig oder keine Kinder haben und diese nur kurze Zeit gestillt haben (GROPP), schließlich für jene, die später in die Menopause kamen als ein Vergleichskollektiv (SACHS, ZIEGLER u. PROBST).

In jüngsten Versuchsreihen wird die Verknüpfung eines gesteigerten Erkrankungsrisikos mit Veränderungen der Beta-Lipoproteid-Werte im Serum (SACHS, ZIEGLER, PROBST), der Oberflächenantigene von mononukleären Zellen (HEIDENREICH u.Ma.) sowie des CEA-Spiegels (MYERS u.Ma.) überprüft.

2.4. Klassifizierung

Nach der ersten Stadieneinteilung für das Mammakarzinom durch STEINTHAL im Jahre 1905 (Tab. 2), die heute nur noch in Deutschland gebräuchlich ist (ZINSER), sind bis heute viele verbesserte Gruppierungsvorschläge entwickelt worden, so z.B. 1956 von HAGGENSEN die "Columbia-Klassifizierung":

Stadium A Kein Hautödem, keine Ulzeration oder feste Fixation des Tumors an die Brustwand, axilläre Lymphknoten klinisch nicht befallen

Stadium B Kein Hautödem, keine Ulzeration oder feste Fixation des Tumors an die Brustwand; klinisch befallene axilläre Lymphknoten, jedoch kleiner als 2,5 cm im queren Durchmesser und nicht an die darüberliegende Haut oder tiefer liegende Strukturen der Axilla fixiert.

Stadium C Irgendeines der fünf folgenden ernsten Zeichen fortgeschrittenen Mammakarzinoms:

1. Hautödem begrenzter Ausdehnung (betrifft weniger als ein Drittel der Haut über der Brust)
2. Hautulzeration
3. Feste Fixation des Tumors an die Brustwand
4. Massiver Befall axillärer Lymphknoten: ein einzelner Knoten oder Gruppen von verschmolzenen Lymphknoten, 2,5 cm oder mehr im queren Durchmesser.
5. Fixation der axillären Lymphknoten an die darüberliegende Haut oder tiefere Strukturen in der Axilla.

Stadium D Weiter fortgeschrittenes Mammakarzinom, einschließlich

1. Kombination von zwei beliebigen der fünf oben angegebenen Zeichen oder mehr
2. Ausgedehntes Hautödem (betrifft mehr als ein Drittel der Haut über der Brust)
3. Versprengte Hautknötchen
4. Inflammatorisches Karzinom
5. Klinisch befallene supraclaviculäre Lymphknoten

6. Mammaria-interna-Metastasen, ersichtlich als parasternaler Tumor
7. Armödem
8. Fernmetastasen.

Stadium	STEINTHAL
I	Tumor lokalisiert, wenige Zentimeter groß, keine palpablen axillären Lymphknoten
II	Haut über dem Tumor wird adhärent. Gut palpable Lymphknoten in der Axilla
III	Mamma zum größten Teil vom Tumor ergriffen. Tumor mit Haut und Pektoralis fest verwachsen, häufig supraklavikuläre Lymphknotenmetastasen
IV	Entspräche den Tumoren mit Fernmetastasen (von STEINTAHL ursprünglich nicht festgelegt)

Tabelle 2: Ausdehnungsstadien des Mammakarzinoms nach STEINTHAL (n. GROPP)

In letzter Zeit setzt sich immer mehr die von der UNION INTERNATIONALE CONTRE LE CANCER (UICC) empfohlene Einteilung nach dem TNM-System durch:

T Primärtumor

Tis Präinvasives Carcinom (Carcinoma in situ), nicht infiltrierendes intraduktales Carcinom oder Morbus Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor

T0 Keine Evidenz für einen Primärtumor

T1 Tumor mißt in seiner größten Ausdehnung 2 cm oder weniger

T1a Ohne Fixation an der darunterliegenden Pectoralisfascie und/oder am Muskel

T1b Mit Fixation an der darunterliegenden Pectoralisfascie und/oder am Muskel

T2 Tumor mißt in seiner größten Ausdehnung mehr als 2 cm, jedoch nicht mehr als 5 cm

T2a Ohne Fixation an der darunterliegenden Pectoralisfascie und/oder am Muskel

T2b Mit Fixation an der darunterliegenden Pectoralisfascie und/oder am Muskel

T3 Tumor mißt in seiner größten Ausdehnung mehr als 5 cm

T3a Ohne Fixation an der darunterliegenden Pectoralisfascie und/oder am Muskel

T3b Mit Fixation an der darunterliegenden Pectoralisfascie und/oder am Muskel

T4 Tumor jeglicher Größe mit Infiltration in die Brustwand oder Haut

T4a Fixation an der Brustwand

T4b Mit Armödem, mit Infiltration oder Ulceration der Haut (einschl. Apfelsinenhaut) oder mit Satellitenhautknoten der gleichen Brust

T4c beides

TX Die Minimalerfordernisse zur Bestimmung des Primärtumors liegen nicht vor.

N Regionäre Lymphknoten

NO Keine palpablen, homolateralen, axillären Lymphknoten

N1 Bewegliche, homolaterale, axilläre Lymphknoten

N1a Die Lymphknoten werden als nicht befallen betrachtet

N1b Die Lymphknoten werden als befallen betrachtet

Homolaterale, axilläre Lymphknoten, die untereinander oder an andere Strukturen fixiert sind und als befallen betrachtet werden

N3 Homolaterale, supra- oder infraclaviculäre Lymphknoten, die als befallen betrachtet werden, oder ein bestehendes Armödem

NX Die Minimalerfordernisse zur Beurteilung der regionären Lymphknoten liegen nicht vor.

M Fernmetastasen

MO Keine Evidenz für Fernmetastasen

M1 Fernmetastasen vorhanden

MX Die Minimalerfordernisse zur Festlegung von Fernmetastasen liegen nicht vor

Postoperative histopathologische Klassifikation: pTNM

pT Primärtumor

pTis Präinvasives Carcinom (Carcinoma in situ)

pTO Keine Evidenz für einen Primärtumor bei der histologischen Untersuchung des Resektats

pT1a, pT1b entsprechen T1a, T1b und sind folgendermaßen unterteilt:

a) Tumor mißt 0,5 cm oder weniger
b) Tumor miß mehr als 0,5 cm, jedoch nicht mehr als 1 cm
c) Tumor mißt mehr als 1 cm, jedoch nicht mehr als 2 cm

pT2a, pT2b entsprechen T2a, T2b

pT3a, pT3b entsprechen T3a, T3b

pT4a, pT4b, pT4c entsprechen T4a, T4b, T4c

pTX Die Ausdehnung der Invasion kann nicht beurteilt werden.

G Histopathologisches Grading

G1 Hoher Grad der Differenzierung

G2 Mittlerer Grad der Differenzierung

G3 Geringer Grad der Differenzierung oder Entdifferenzierung

GX Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden.

pN Regionäre Lymphknoten

pNO Keine Evidenz für Invasion der regionären Lymphknoten

pN1 Bewegliche, homolaterale axilläre Lymphknoten

pN1a Mikrometastasen 0,2 cm oder weniger in einem oder mehreren Knoten

pN1b Makrometastasen in einem oder mehreren Lymphknoten

a) Metastase größer als 0,2 cm in einem bis 3 Knoten (kleiner als 2 cm)

b) Metastase, größer als 0,2 cm in vier oder mehr Knoten (kleiner als 2 cm)

c) Metastase mit Ausdehnung über die Kapsel eines Lymphknotens hinaus (kleiner als 2 cm)

d) Positiver Lymphknoten 2 cm oder größer

pN2 Befall der homolateralen axillären Lymphknoten, entweder untereinander oder an benachbarte Strukturen fixiert

pN3 Befall der homolateralen superaclaviculären oder infraclaviculären Lymphknoten

pNX Das Ausmaß der Invasion kann nicht beurteilt werden

pM Fernmetastasen

Die pM-Kategorien entsprechen den M-Kategorien.

STADIENGRUPPIERUNG

Stadium	I	T1a, T1b	NO, N1a	MO
Stadium	II	TO, T1a, T1b	N1b	MO
		T2a, T2b	NO, N1a	MO
		T2a, T2b	N1b	MO
Stadium	IIIa	T3a, T3b	NO, N1	MO
		T1a, b, T2a, b, T3a, B N2	N2	MO

Stadium IIIb	T1a, b T2a, b		
	T3a, b	N3	M0
	T4a, b,c	Jedes N	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

Ein über die regionären Lymphknoten hinaus eventuell erhobener Befund der parasternalen Lymphknoten darf die Klassifikation nicht beeinflussen (UICC). Auch die histologische Gradeinteilung der Malignität hat keine Auswirkungen auf die Stadieneinteilung des Tumors (ZINSER).

STOLL lehnt eine derartige Einschätzung der Aggressivität eines Tumors ab, da sich im Krankheitsverlauf verschiedene Faktoren der Abwehrkraft des Patienten ändern und damit das Tumorwachstum beeinflussen können. Im Gegensatz dazu halten BUNTING, HEMSTED und KREMER die Bestimmung des Grades der Anaplasie in jedem Stadium für prognostisch aussagekräftig.

LANGLANDS und KERR haben in einer Serie von 1123 Mammakarzinom-Fällen den Effekt der Umgruppierung von der alten gebräuchlichen "internationalen" Stadien-Einteilung in das neue TNM-System untersucht. Dabei ergab sich eine deutliche Verschiebung vom Stadium I zugunsten Stadium II beim UICC-System (Tabelle 3) mit den entsprechend besseren stadienbezogenen Überlebenszeiten (Tabelle 4), die allerdings nur im Stadium I signifikant voneinander abweichen. Sie halten in Übereinstimmung mit TURNBULL und Ma. und HANDLEY die TNM-Einteilung aufgrund der nur klinischen Einschätzung des Axilla-Befundes für ungenau. HAGGENSEN vermißt in der TNM-Gruppierung das Hautödem als wichtigen Faktor der Stadieneinteilung.

	International		UICC/AJC	
Stage	No.	%	No.	%
I	418	37,2	161	14,4
II	177	15,8	466	41,5
III	405	36,1	373	33,2
IV	123	10,9	123	10,9
	1123	100,0	1123	100,0

Tabelle 3: Verteilung von 1123 Brustkrebsfällen nach zwei verschiedenen Stadieneinteilungen (nach LANGLANDS u. KERR)

	Five year SR (%)		Ten year SR (%)	
Stage	International	UICC/AJC	International	UICC/AJC
I	72,5*	81,6*	50,5*	61,2*
II	52,2	59,9	31,9	37,7
III	36,7	35,0	19,4	18,6
IV	22,2	22,2	0	0

* Significant difference (P 0,05)

Tabelle 4: 5- und 10-Jahres-Überlebensraten für Fälle, die mit einfacher Mastektomie und Röntgentherapie behandelt wurden, entspr. den zwei Systemen (nach LANGLANDS u. KERR)

2.5. Seiten- und Quadrantenlokalisation

Die Verteilung des Mammakarzinoms auf die rechte und linke Brust ist gleich (HEINZE und FEIL), nach Ansicht anderer Autoren fällt ein leichtes Übergewicht der linksseitigen Tumoren auf, so nach ZINSER im Verhältnis 11:10, nach GROPP ist ebenfalls die linke Seite um etwa 10% häufiger betroffen, ohne daß es eine Erklärung für diese statistisch gesicherte Tatsache gibt.

Eindeutiger ist dagegen die Häufigkeit des Tumorsitzes in den verschiedenen Quadranten der Brust. So ist nach ZINSER die Verteilung wie folgt:

Tumorsitz (Quadrant)	Häufigkeit (in %)
oben außen	50
oben innen	15
unten außen	10
unten innen	5
zentral	15

Hinzu kommen 3 bis 5% multifokaler Erkrankungen. Eine etwas andere Aufteilung findet sich bei MONTAGUE und Ma. sowie bei WEICHSELBAUM und Ma. (Tabelle 5).

Tumorsitz	MONTAGUE u. Ma.	WEICHSELBAUM u. Ma.
lateral	50	42
medial	34	21
zentral	13	36

Tabelle 5: Verteilung der Mammakarzinome auf die Brust (in %)

Von besonderer Bedeutung ist die genaue Lokalisation für die Wahl der Therapie und die spätere Bestimmung der Prognose. Heute setzt sich jedoch immer mehr die Erkenntnis durch, daß das Mammakarzinom vom tumorbiologischen Standpunkt aus keine rein lokale Erkrankung ist, die einzig örtlich behandelt werden kann (TAGNON u. Ma.)

2.6. Symptomatik

Das häufigste klinisch erfaßbare Erstsymptom des Mammakarzinoms ist eine tastbare Verdichtung in der Brust, an zweiter Stelle steht der Schmerz (EGAN). Zu den äußeren Symptomen, die die Patientinnen selbst feststellen können, gehören die Runzelung oder Retraktion der Haut oder der Mamille, die allerdings schon für ein weiter fortgeschrittenes Tumorwachstum sprechen (MAHONEY), ebenso eine veränderte Kreisbogenkontur der Mamma (ZINSER) und das Apfelsinenschalenphänomen, das einem Lymphödem der Haut entspricht. Oft fällt zusätzlich eine diffuse oder scharf begrenzte Rötung der Haut auf, der überwiegend derb bis steinhart tastbare Knoten ist gegenüber der Umgebung mangelhaft abgrenzbar. Eine Sekretion aus der Mamille kann vorkommen, in späteren Stadien auch eine Ulzeration der Haut, doch sind all diese zusätzlichen Leitsymptome nur mit 10 bis 20% an der Erfassung von bösartigen Veränderungen beteiligt (MAHONEY, ZINSER).

Ganz besonderes Augenmerk ist auf bereits tastbare Lymphknoten in der Axilla zu richten, die eine weitergehende Tumoraussaat beweisen. Eventuell schon vorliegende Fernmetastasen äußern sich im Skelettsystem durch Schmerz oder pathologische Frakturen, Lugenmetastasen führen zu Thoraxschmerz, Hämoptyse und Dyspnoe, auf Lungenmetastasen lassen Anorexie, Gewichtsverlust und Schmerz schließen (WINCHESTER u.Ma.)

2.7. Metastasierung und Rezidive

Für die regionäre Absiedlung des Tumors ist die primäre Lokalisation des Mammakarzinoms von Bedeutung, da die unterschiedlichen Lymphwege in der Mamma die Richtung der ersten lymphogenen Ausbreitung bestimmen (EDER und GEDIGK). Der Abfluß aus der lateralen Hälfte des Drüsenkörpers erfolgt im wesentlichen über die anteriore pectorale Lymphknotengruppe (untere axilläre Lymphknoten) und die lateralen axillären Knoten bis hin zu den zentralen und apikalen subclaviculären Lymphknoten (ZINSER). Andere Stränge ziehen vom oberen medialen Quadranten durch den M.pectoralis major über die Rotterschen Knoten zwischen den beiden Brustmuskeln zu den infraclaviculären Lymphknoten. Aus der medialen Hälfte der Brust verläuft der Abflußweg über die retro- und parasternalen Lymphwege entlang der A.mammaria interna (ZINSER).

Axilläre Metastasen liegen in 45,5% aller Mammkarzinomfälle vor (HAAGENSEN), ein bis drei befallene Axilla-Lymphknoten drücken die 10-Jahres-Überlebensrate von 76,6% auf 70%; wenn der Durchmesser der Achselknoten die kritische Größe von 2,5 cm übersteigt, verschlechtert sich die Prognose ebenfalls rapide (HAAGENSEN). Nach VALAGUSSA ist auch die Zahl der befallenen Lymphknoten relevant: So ist die Rezidivrate nach zehn Jahren bei ein bis drei befallenen Knoten 66,5%, bei mehr als drei positiven Knoten 83,6%, entsprechend Überlebensraten von 53,7% und 25,6%.

Bei positiver Axilla liegt in 13,7 bis 35% eine Metastasierung in die parasternalen Lymphknoten vor, jedoch nur in 1,8 bis 8% bei freier Axilla (KUTTIG).

Auch die Ebene des Axillabefalls ist von Bedeutung (ADAIR). Nach URBAN hat eine minimale Axilla-Beteiligung bei adäquater Dissektion des Tumors wenig Einfluß auf die Prognose. Ungünstiger ist ein Befall der Axilla-Spitze, also des Level III, weil in diesem Fall eine gleichzeitige weitere Aussaat wahrscheinlich ist.

FISHER hat durch erneute detaillierte Untersuchung von 78 bereits histopathologisch als negativ eingestuften Lymphknotenblocks in 24% okkulte Metastasen aufgedeckt, ohne daß eine Beziehung zwischen diesem Befund und den verschiedenen klinischen Kriterien des Karzinoms, einschließlich Fünfjahres-Überlebensrate, festzustellen war. Er zieht daraus den Schluß, daß Versuche, okkulte Metastasen durch Ausdehnung der histologischen Verfahren zu entdecken, mehr von akademischem als von praktischem oder therapeutischem Interesse sind.

Das Lokalrezidiv des Mammakarzinoms wird von DEMAREE definiert als das Auftreten von Tumorgewebe gleicher Histologie wie der Primärtumor im Bereich des Operationsgebietes, d.h. der umliegenden Haut und unmittelbar benachbarten Gewebe, und in der Pectoralismuskulatur bei Status nach Ablatio simplex. Ebenso gehört nach seiner Ansicht zu diesem Komplex die regio axillaris der zugehörigen Seite.

Demgegenüber erwähnt SCHWAIGER die Einteilung der lokalen Rezidive nach HAAGENSEN:

1. Lentikuläre oder kleinknotige Absiedlungen im Bereich oder der nächsten Umgebung der Operationsnarbe, meist Implantationsgeschwülste durch intraoperative Karzinomzellverschleppung
2. Rezidiv in der Axilla
3. Rezidive in der parasternalen Region

4. Der tiefgreifende ulzeröse Brustwanddefekt, z.B. als radiogen-tumoröses Ulcus.

Damit grenzt HAAGENSEN das Lokalrezidiv anders ab, als es die UICC vorsieht, die den Begriff der regionären Aussaat zwischen örtliches Rezidiv und Fernmetastasierung einfügt. Zu den regionären Lymphknotenrezidiven zählen die axilläre, supraclaviculäre und die interne parasternale Region (ZINSER).

Als Ursache für die Entstehung von lokalen Rezidiven zählen SCHULZ und SACK auf: die unvollständige Entfernung des Primärtumors, die intraoperative Aussaat, die retrograde Besiedlung aus intrathorakalen oder axillären Lymphabfluß-gebieten. BÜNEMANN hält die Möglichkeit der retrograden Tumorabsiedlung durch einen Lymphstau wegen der geringen Zahl gleichzeitig auftretender Brustwand- und regionaler Rezidive für unwahrscheinlich. Er unterteilt in:

1. Lokalrezidive in der Brustwandnarbe und deren radiologisch behandelter Umgebung,
2. regionale Rezidive in der Axilla, der Supraclavicular- und der Retrosternalregion sowie
3. marginale Rezidive, die in unmittelbarer Nachbarschaft des bestrahlten Gebietes entstanden sind.

Als mögliche Ursachen diskutiert er eine unzureichende Strahlendosis bei der Primärtherapie, daneben eine stark verminderte Strahlensensibilität im Brustwandgebiet, da das Narbengewebe unter Spannung steht und minderdurchblutet ist.

Nach DURST wird die Rate der Lokalrezidive auch als Kenngröße für den Erfolg der Primärtherapie angesehen, ihre Häufigkeit steigt mit der Größe des Primärtumors und dem Vorkommen von "schweren Zeichen", d.h. Hautödem, Hautulzeration,

Fixation des Tumors an die Brustwand (SCHULZ u. SACK), es bestehen aber auch Beziehungen zum Grad des axillären Lymphknotenbefalls und schließlich zum histologischen Typ des Brustkrebses (ZINSER). Dies bestätigen ZUCALI und Ma., die beim inflammatorischen Karzinom die Höchst-Rezidivrate von 48% innerhalb der ersten 12 Monate nach Primärtherapie registrierten.

CHU und Ma. sind wie BÜNEMANN und NORDMAN und Ma. der Ansicht, daß das Auftreten eines Lokalrezidivs bereits die generalisierte Tumoraussaat andeutet, auch wenn klinisch noch keine Fernmetastasen zu erfassen sind. In ihrem Patientengut entwickelte die überwiegende Anzahl der Rezidiv-Patientinnen innerhalb von durchschnittlich 22 Monaten Fernmetastasen.

Als Prädilektionsorte der hämatogenen karzinomatösen Fernaussaat nennt ZINSER die Lunge, das Skelett und die Leber (Tab.6).

DI PIETRO und Ma. stellten in einer retrospektiven Analyse an 800 Patienten fest, daß im Alter unter 50 Jahren häufiger viscerale Metastasen auftreten, darüber überwiegend Lokalrezidive, das durchschnittliche erscheinungsfreie Intervall ist bei den unter 50jährigen kürzer als bei den älteren Patienten. Dabei hatten Tumorgröße und Behandlungsbeginn ebenso wenig einen statistisch sicherbaren Einfluß auf die Metastasierung wie das Fehlen oder die vorherige Durchführung einer Strahlentherapie.

Als Sitz des ersten Rückfalles überwiegen die Weichteile, zu denen auch Lokalrezidive und Lymphknotenabsiedelungen gehören, gegenüber den Knochen, in 8,7% kombiniert mit

Auftreten von Metastasen an anderen Orten. Von den Knochen sind lt. DI PIETRO und Ma. hauptsächlich LWS und Becken befallen, bei den visceralen Metastasen dominieren Lunge und Pleura.

Daneben besteht nach Mammakarzinom die erhöhte Wahrscheinlichkeit der Entwicklung von Mehrfachtumoren, vor allem im Genitalbereich, die jedoch die gleiche Heilungschance haben wie das erste Malignom (KOCSIS).

Lunge	69-77%	Schilddrüse	5-24%
Knochen	71-73%	Herz	8-10%
Leber	61-65%	Diaphragma	11-25%
Pleura	51-65%	Perikard	19-35%
Nebennieren	49-54%	Intestines	18%
Niere	13-17%	Uterus	15%
Milz	17%	Haut	19-30%
Pankreas	14-17%	Peritoneum	13-25%
Ovarien	20-23%	mediastinale, peritoneale und retro-peritoneale Lymphknoten	72-76%
Gehirn	22-29%		

Tabelle 6: Lokalisation von Fernmetastasen (nach ZINSER)

2.8. Diagnostik

Im Vordergrund der Abklärung steht nach wie vor der klinische Untersuchungsbefund. Bei einem suspekten Ergebnis folgen die Mammographie und die Nadelbiopsie. Diese Tripeldiagnostik macht eine spätere Schnellschnittuntersuchung überflüssig (HERFARTH in TAGNON u. Ma.). Nur wenige Therapeuten führen routinemäßig die diagnostische Exstirpation des verdächtigen Tumors oder eine systematische Suche nach okkulten Metastasen durch. Demgegenüber bemängelt ZINSER die geringe Treffsicherheit der Punktionscytologie von 70 bis 80% gegenüber histologisch gesicherten Karzinomen.

Bei der pathologisch sezernierenden Mamma gewinnt als diagnostische Zusatzmethode die Galaktographie an Bedeutung (ZINSER). Die Transillumination der Mamma mit Hilfe einer geeigneten Kaltlichtquelle kann mit sehr begrenztem Aussagewert zur Unterscheidung von soliden und cystischen Tumoren in der Brust beitragen, dagegen sieht ZINSER eine sehr wertvolle neue diagnostische Zusatzmethode in der Infrarotthermographie. Mit einer Treffsicherheit von 97% ist das Verfahren erstaunlich korrekt.

Bei der Suche nach Fernmetastasen ist nur selten die Röntgenuntersuchung die Methode der Wahl, da z.B. bei Knochenmetastasen ein röntgenologischer Befund erst bei einem Unterschied von 30% im Kalksalzgehalt gegenüber gesunden Knochen auffällt (UNTUCHT u. WÖLLGENS). Hier ist ebenso wie beim Verdacht auf Leber- oder Hirnmetastasen die Szintigraphie als einfache, schonende Screening-Methode besser geeignet, die außerdem im Rahmen von Verlaufskontrollen auch wiederholbar ist (UNTUCHT u. WÖLLGENS). Darüber hinausgehende spezielle Untersuchungsverfahren wie eine selektive Angiographie, Endoskopie oder auch eine Ventrikulographie halten die

beiden Autoren für zu aufwendig und zu belastend für den Patienten.

2.9. Histologische Einteilung

In den meisten Fällen gehen die Mammakarzinome von den kleineren Gängen aus, daneben gibt es auch Neubildungen in den großen Gängen, die Milchgangskarzinome, und im Bereich der Läppchen, die lobulären Karzinome (EDER u. GEDIGK).

Nach verschiedenen, in mehreren Jahrzehnten immer wieder wechselnden Einteilungsschemata, denen neben histologischen Gesichtspunkten auch pathogenetische, klinische und wachstumsorientierte Kriterien zugrundelagen, ist nach Ansicht von SIEWERT und Ma. die gebräuchlichste histologische Einteilung heute die von McDivitt, Stewart und Berg, die ebenfalls den Ausgangspunkt der Tumorproliferation, duktal - duktulär, extra- und intralobulär, berücksichtigt (Tabelle 7).

I. Duktale Karzinome

1. Nichtinfiltrierende duktale Karzinome
   a) Nichtinfiltrierendes solides Karzinom (Komedokarzinom)
   b) Nichtinfiltrierendes papilläres Karzinom

2. Infiltrierende duktale Karzinome
   a) Infiltrierendes duktales Karzinom mit produktiver Fibrose (solid, szirrhös)
   b) infiltrierendes Komedokarzinom
   c) infiltrierendes papilläres Karzinom
   d) Medulläres Karzinom
   e) Schleimbildendes Adenokarzinom

II. Lobuläre Karzinome

1. Carcinoma lobulare in situ
2. Infiltrierendes lobuläres Karzinom

III. Seltene Karzinome

1. Sog. Schweißdrüsenkarzinom
2. Tubuläres Karzinom
3. Adenoid-zystisches Karinom
4. Karzinome mit Metaplasie
5. Inflammatorisches Karzinom

Tabelle 7: Klassifikation der Brustdrüsenkarzinome (nach SIEWERT)

In der Häufigkeitsverteilung dominieren die undifferenzierten Karzinome mit 79% gegenüber den differenzierten mit 21%, nach anderen Ermittlungen sogar im Verhältnis 92:8% (KREIENBERG, zit. b. BÄSSLER) (Tab. 8).

		Absolute Zahl	%
Differenzierte	Intraduktale Karzinome	91	18,2
Formen	Spezielle Formen	8	1,6
	Lobuläre Karz.	6	1,2
Undifferenzierte	solides szirrh. Karz.	155	31,0
Formen	Mischformen	153	30,6
	Kleinzell. Ca.	37	7,4
	Medulläre Ca.	35	7,0
	Adenomtöse Ca.	15	3,0
		500	100,0

Tabelle 8: Häufigkeitsverteilung verschiedener Karzinomformen in der Mamma (nach BÄSSLER)

Histologisch handelt es sich meist um Adenokarzinome, wobei die Ausbildung drüsiger Strukturen sehr unterschiedlich ist. Bei solider Zellstruktur spricht man vom Ca. solidum, ein besonders faserreiches Karzinom ist das Ca. scirrhosum, bei starker Schleimabsonderung liegt ein Gallertkarzinom vor (EDER u. GEDIGK). Sonderformen sind der Cancer en cuirasse, der sog. Panzerkrebs, der sich mit Ulcerationen an der ganzen Thoraxvorderwand wie ein Panzer ausbreitet, und das Paget-Karzinom der Mamille, eine obligate Präcancerose (NASEMANN u. SAUERBREY).

Auch bei den Mammatumoren gibt es das Frühstadium des Carcinoma in situ, bei dem lediglich Epithelatypien und -proliferationen vorliegen, jedoch noch kein infiltrierendes Wachstum (EDER u. GEDIGK). Eine besonders fulminante Verlaufsform hat das inflammatorische Karzinom, das mit einer starken entzündlichen Begleitreaktion einhergeht (ZUCALI u. Ma.).

Die pathologischen Veränderungen in der Mamma sind häufig multilokulär angelegt, es wird ein Zusammenhang zwischen dem multizentrischen und dem doppelseitigen Auftreten eines Karzinoms diskutiert (GERLACH u. HERMANUTZ). Besonders lobuläre Karzinome tendieren zur Doppelseitigkeit, sind aber auch in 10 bis 15% multifokal. Über ein späteres Nachsorgeprogramm entscheidet jedoch in den meisten Fällen der histologische Befund der axillären Lymphknoten.

2.10. Therapie und Ergebnisse

2.10.1 Indikationsstellung

Vor jeder Therapie eines Mammakarzinoms steht die Feststellung der Operabilität, die abhängig vom Stadium des Tumors zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ist. Während lange Zeit weitgehend Einigkeit über das Ausmaß des operativen

Vorgehens und die Anschlußbehandlung bestand, ist in den letzten Jahren eine Fülle detailliert stadienbezogener Therapiekonzepte entstanden, von denen jedoch keines international Gültigkeit erlangen konnte. Die Frage, ob postoperativ routinemäßig eine prophylaktische Strahlenbehandlung oder sogar eine Chemotherapie angeschlossen werden sollte, ist weiterhin kontrovers.

2.10.2. Operative Methoden

Das Ziel jeder operativen Therapie des Mammakarzinoms ist die radikale, d.h. die vollständige Entfernung des Tumors mit ausreichendem Sicherheitsabstand im Gesunden (DURST).

Schon 1890 gaben ROTTER und HALSTED die Grundzüge der klassischen Radikaloperation der Mamma an (GROPP). Dabei wird die Mamma mit dem sternalen und kostalen Anteil des M.pectoralis major, später auch dem M.pectoralis minor, und dem gesamten parapectoralen, subskapulären, axillären und - soweit erreichbar - infraclaviculären Fett-Lymphknoten-Gewebe en bloc entfernt. Dieses Grundprinzip behielt nach SIEWERT nahezu 80 Jahre lang unangefochten seine Gültigkeit. In den letzten Jahren gingen immer mehr Chirurgen dazu über, abhängig von einer genauen intraoperativen chirurgisch-morphologischen Stadiendiagnostik über die Radikalität des Vorgehens zu entscheiden, da die klinische Beurteilung von Tumorausdehnung und Lymphknotenbefall mit einer zu hohen Fehlerquote belastet ist (SIEWERT u.Ma.). Eine Übereinstimmung von klinischem Befund und Histolgie wird im Stadium I nur in 59,5%, im Stadium II in 67,6% erzielt (HACKL). In mehreren Studien wurde nicht nur der Befall der axillären Lymphknoten untersucht, sondern auch die Beteiligung der Lymphknoten entlang der A.mammaria interna. Dabei stellte

HAAGENSEN bei annähernd 20% der Patienten im Stadium A und B seiner Columbia-Klassifikation bereits eine Metastasierung in die Mammaria-interna-Kette fest, andere Angaben schwanken zwischen 10 und 50% je nach Stadium (HANDLEY; WANNENMACHER u.Ma.).

Stark erhöht ist das Auftreten positiver parasternaler Lymphknoten bei zentralem Sitz des Karzinoms, diese Rate ist auch abhängig von der Größe des Primärtumors (KUTTIG).

Aufgrund dieser Erkenntnisse wurden noch weitergehende chirurgische Verfahren zur Sanierung des Mammakarzinoms entwickelt. Das bekannteste ist die erweiterte Radikaloperation nach Dahl-Iversen, die neben der radikalen Mastektomie die Entfernung der supraclaviculären Lymphknoten und die extrapleurale Resektion der parasternalen Lymphknoten und -gefäße zusammen mit der A. und V. mammaria interna vorsieht (GROPP). Diese superradikalen Methoden wurden inzwischen von den meisten Therapeuten wieder verlassen, da sie auch nach längerer Verlaufsbeobachtung keine geringere Inzidenz von Fernmetastasen erzielt hatten, im Stadium II sogar zu einer höheren Rezidivrate führten als weniger radikale Methoden mit Nachbestrahlung (KAAE u. JOHANSEN). auch ist die unmittelbare Operationsletalität bei den erweiterten chirurgischen Verfahren erhöht (GROPP). Die postoperativen Komplikationen einschließlich des Armödems sind ebenfalls vermehrt (KAAE u. JOHANSEN), das radikale Operieren stört die Gefäßversorgung im späteren Bestrahlungsgebiet und verursacht durch die längere Heilungsdauer einen verzögerten Bestrahlungsbeginn (FLETCHER u. Ma.).

HANDLEY folgt dem Trend zur "konservativen radikalen Mastektomie". Er erzielt mit der Operationsmethode nach Patey mit Revision der Axilla unter Schonung der beiden Brustmuskeln die gleiche Überlebensrate, aber eine bessere Rezidivfreiheit als mit einfacher Mastektomie bei gleichem kosmetischem Ergebnis (Tab. 9).

Diese "modifizierte" Radikaloperation nennt LARGIADER sogar die heutige Standardbehandlung des Mammakarzinoms, mit der bei negativem Lymphknotenbefund eine 5-Jahres-Heilung von 85% für Tumoren unter 5 cm erzielt wird, für Tumoren unter 1 cm sogar von 95%. Die bekannte frühzeitige hämatogene Aussaat beim Brustkrebs kann lt. HANDLEY durch eine intakte Immunabwehr beherrscht werden, die durch ein unnötig großes Trauma, Strahlen- oder Chemotherapie geschwächt würde.

Daneben gibt es ein weitreichendes Spektrum therapeutischer Empfehlungen:
FISHER und Ma. plädieren für die totale Mastektomie und Nachbestrahlung, die McWhirter-Methode, LEWIS und McBRIDE für die einfache Mastektomie in Fällen mit Begleiterkrankungen oder im Stadium IV als Palliativeingriff, der neben einer Basis-Strahlentherapie die lokale Kontrolle über den Krankheitsprozeß verbessert (VAN DER SPUY u. Ma.). GEORGE rät zur einfachen Ablatio mammae als Primärtherapie, die Entnahme einzelner axillärer Knoten dient lediglich der akkuraten Stadieneinteilung.

Ein noch weiter eingeschränktes Verfahren ist die subcutane Mastektonomie mit der Möglichkeit des späteren plastischen Ersatzes (GROPP), die indiziert ist bei Mastektomie mit mäßiggradiger atypischer Proliferation, wo eine ablative chirurgische Maßnahme noch nicht gerechtfertigt erscheint (SIEWERT).

	Radikale Mastektomie (HAAGENSEN)		Erweiterte radikale Mastektomie (DAHL-IVERSEN)		Konservative radikale Mastektomie nach PATEY (HANDLEY u. THAKREY)		Radikale Mastektomie und Nachbestrahlung (ATKINS et al.)		Lokale Tumorexstirpation und Nachbestrahlung (ATKINS et al.)		Methode nach Mc WHIRTER (KAAE u. (JOHANSEN)		Alleinige Strahlentherapie (GUTTMANN)	
Überlebenszeit	5 J.	10 J.	5 J.	10 J.	5 J.	10 J.	5 J.	10 J.	5 J.	10 J.	5 J.	10 J.	5 J.	10 J.
Ohne axilläre Ly-Knoten metastasen	85	70	78	59	75	61	77	77	80	80	70	50		
Mit axillären Ly-Knoten-metastasen	59	40	46	21	57	25	71	60	57	27	50	32		
Alle Stadien	72	54	69	49	65	43					64	44	60	30

Tabelle 9: 5- und 10-Jahres-Überlebensrate in % nach Anwendung verschiedener Operationsmethoden und Strahlentherapie beim Mammakarzinom (nach GROPP)

Die partielle Mastektomie, die GEORGE wegen der hohen Lokalrezidivrate in jedem Fall für unzureichend hält, empfiehlt u.a. CRILE, der bei strenger Selektion der Patienten kein erhöhtes Risiko durch das Belassen eines Teiles der Brust bei der Erstoperation sieht.

MONTGOMERY und Ma. geben zwar keine generelle Empfehlung zur Minimaltherapie, weisen aber darauf hin, daß die ausschließliche chirurgische Tumorentfernung nicht zwangsläufig von Lokalrezidiven gefolgt ist, daß sie sogar bessere Überlebenszeiten als andere Therapeuten erzielt haben. Über ähnliche Erfolge berichten CALLE und Ma. (Tab. 10), während GROPP die einfache Tumorexstirpation ohne Entfernung des Brustdrüsenkörpers grundsätzlich ablehnt.

	Tumorektomie + Bestrahlung (T 3 cm, Ax -) n = 120	Bestrahlung (T 3 cm, Ax +) n = 394
5-Jahres-ÜLR	85	68
10-Jahres-ÜLR	75	43
sek. OP wegen Rez.	12	55
kosmet.Ergeb.gut	95	85

Tabelle 10: 5- und 10-Jahres-Überlebensraten nach Tumorektomie und Bestrahlung in % (nach CALLE)

Endgültige Schlußfolgerungen über die verschiedenen Behandlungsmethoden sind nach COOPERMAN und Ma. zu vermeiden, da das Patientengut meist selektiert ist und die einzelnen Studien nicht unbedingt miteinander vergleichbar sind.

2.10.3. Strahlentherapie

Die Indikation zur Strahlentherapie des Mammakarzinoms ist abhängig von der genauen TNM-Einstufung und Lokalisation des Tumors (KUTTIG). Dabei hat die Strahlentherapie ihre Berechtigung schon allein wegen des häufigen Befalls chirurgisch nicht erfaßbarer Lymphknotengruppen (KUTTIG). In der letzten Zeit ist an die Stelle einer schematisch und stellenweise unkritisch gehandhabten postoperativen Bestrahlung eine individuell angepaßte Strahlentherapie getreten (WANNENMACHER u. CASTRUP). WÖLLGENS und BARTH nennen als neue Kriterien für den Behandlungsplan des Mammakarzinoms die Ausdehnung des Lymphknotenbefalls und den Malignitätsgrad des Tumors.

Sie zählen die drei Möglichkeiten der Strahlentherapie auf:

a) die präoperative Bestrahlung
b) die postoperative Bestrahlung, die heute oft als Routinebehandlung angewandt wird,
c) die ausschließliche Strahlenbehandlung.

Das Spektrum der Einstellungen zur Radiotherapie ist heute sehr vielfältig, es reicht von weitgehender Ablehnung ihrer Anwendung (STJERNSWÄRD, McDONALD u.Ma.) bis zur Empfehlung als ausschließliche Behandlungsmethode (AMALRIS u. SPITALIER; FRISCHBIER u. LOHBECK).

die ausschließliche Strahlenbehandlung ist indiziert bei Inoperabilität des Karzinoms, aus internistischen Gründen, bei Verweigerung der Operation durch den Patienten, die in den letzten Jahren immer häufiger wird (ALPERT), und

und beim inflammatorischen Typ des Mammakarzinoms (WÖLLGENS u. BARTH; HEILMANN). Jedoch gehen heute viele Therapeuten dazu über, auch operable Frühstadien einer primären Strahlentherapie zuzuführen. Je ausgedehnter die Operation, desto sparsamer sollte die Bestrahlung sein und umgekehrt (VERAGUTH), um ein overtreatment, eine Überbehandlung des Karzinoms oder ein Versagen der Therapie zu vermeiden. Die Voraussetzungen für die alleinige Strahlentherapie des operablen Mammakarzinoms sind:

1. umschriebener Primärtumor,
2. kleine oder mittlere Brustgröße,
3. keine tastbaren Lymphknoten,
4. mammographischer Ausschluß eines Zweittumors,
5. Möglichkeit intensiver Verlaufskontrollen.

Die vorherige Excision des Tumors sowie die chirurgische Abklärung der unteren und mittleren Axillaregion zur genauen Stadienbestimmung werden empfohlen (PROSNITZ u.Ma., VERAGUTH). Das Ziel der Bestrahlung ist es also,
1. mikroskopische Tumorherde auszuschalten und
2. evtl. noch befallene Schnittränder tumorfrei zu machen (ALPERT u. Ma.).

Die bevorzugten Strahlenarten sind die Teletherapie mit Cobalt 60, Caesium 137 oder auch Elektronenstrahlen; über tangentiale Felder werden in fünf Wochen 4500 bis 5000 rd jeweils auf Tumor und Lymphabflußgebiete appliziert (VERAGUTH; ALPERT u.Ma.; PROSNITZ u.Ma.), nach Ansicht anderer Autoren liegt die optimale Dosis zwischen 7000 und 800 rd (AMALRIC u. SPITALIER; BATAINI u.Ma.). Dabei richtet sich die Indikation zur Miterfassung der retrosternalen Lymphknotenkette nach dem Sitz des Primärtumors (VERAGUTH).

Die Möglichkeit einer zusätzlichen gezielten Tumorbestrahlung besteht durch Gewebsimplantation von Iridium 192 (VERAGUTH; PROSNITZ u. Ma.; LEVENE u. Ma.; BRWOHN u. Ma.).

Diese Ergebnisse sind mit den anderen Verfahren durchaus vergleichbar (Tab. 11), die schlechteren Resultate, die ATKINS in seiner Studie erzielt hat, werden auf unzureichende Strahlendosen zurückgeführt (LEVENE u. Ma.; PROSNITZ u. Ma.).

So stellt die primäre Strahlentherapie eine wichtige Alternative zur Mastektomie dar (LEVENE u. Ma.; FRISCHBIER u. LOHBECK). Verlaufsbeobachtungen zeigen, daß unter alleiniger Radiotherapie der Tumorbefund im mammographischen Bild völlig verschwinden kann (REINHARDT).

Neben dieser Therapie des lokalen tumorösen Prozesses darf die Bekämpfung von subklinischen Fernmetastasen nicht vergessen werden, daher ist in allen Fällen des Stadium III sowie in den meisten des Stadium II eine anschließende Chemotherapie indiziert (LEVENE u. Ma.).

Trotz der überwiegend sehr guten Ergebnisse wird in mehr als der Hälfte der Fälle eine sekundäre radikale Mastektomie nötig (BATAINI u. Ma.; AMALRIC u. SPITALIER); dabei war in den Untersuchungen von AMALRIC und SPITALIER in einem Drittel dieser Fälle das Präparat tumorfrei, die Operation also überflüssig.

Auffallend ist die sehr hohe Rate an Lokalrezidiven nach undifferenzierten Tumoren gegenüber den differenzierten Typen, die die Abhängigkeit des lokalen Therapieerfolges vom histologischen Malignitätsgrad belegt (BETAINI u.Ma.).

Autor	Stadium	chirurgische Vorbehandlg.	Strahlen-art	Dosis (rd)	5-Jahres-ÜLR (%)	5Jahre rez.frei	persist.Tu Lok.,reg. Rez.(%)	Fernmeta (%)
Atkins 1972	I II	TE		3500	80 60	- -	20 70	
AMALRIC SPITALIER 1973		1/3 Excis. biopsie	Cs 137	8000Tu + LK 6-7000	79	-	8,2	
LEVENE u. Ma. 1977/78	I II III	Tumor- oder Keilexcis.	4 MeV + Ir 192	4-6000 + 1500-3	100 65 26	- - -	- - 20	2 8,6 40
VERAGUTH 1977		Excision	Co60,Cs137 e⁻, Ir192	5000 Tu+LK			10-15	20-25
PROSNITZ u.Ma. 1977	I II	Tumor-excision	4u6MeV Co60,Cs137	4-5000 Tu+LK+ 1-2000 Tu	97 75 79	91 60 69	6,6	
BROWN u.Ma. 1977	I II	Biopsie	Hochvolt Co60,Ir192	4000-7000	82	75	2 nach durchschnittl. 3,4 Jahren	6
ALPERT u.Ma. 1978	T1No T4N3	Tumor-ektomie	Co 60	5000+ 1-3000 Tu	86	-	8	8
BATAINI u.Ma 1978	I II	Tumor-ektomie	Co 60+ e	7000 8000			10-15 57	
BRUCKMAN u.Ma. 1979	III	unter20% Excis.-biopsie	MeV + Ir 192	5-6500 Tu + 4500-6500 Ax	25	22	30	66

Tabelle 11: Primäre Strahlentherapie des Mammakarzinoms (T=Tumor, E=Excision, ÜLR=Überlebensrate, Lok., reg. Rez.= lokales oder regionales Rezidiv)

Bei der Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms im Stadium T_3 - $T_4N_xM_o$ werden Megavolttherapie sowie Iridium-Implantate benutzt (BRUCKMANN u.Ma.; ZUCALI u.Ma.). Dabei ist der lokale Therapieerfolg wesentlich besser bei Gesamtdosen über 6000 rd als bei niedriger Dosierung (BRUCKMANN u. Ma.), eine weitere Verbesserung und eine Erhöhung der Überlebenszeit sind durch adjuvante Chemotherapie zu erreichen. In der mittleren Überlebenszeit und der Rezidivrate traten keine signifikanten Unterschiede zwischen Röntgen- und Cobalttherapie auf.

Komplikationen der hochdosierten Strahlentherapie sind dank der Verwendung moderner Strahlenarten selten geworden. Hauptsächlich wird berichtet über vorübergehende heftige Frühreaktionen der Haut (AMALRIC u. SPITALIER), Strahlenpneumonitis und spontane Rippenfrakturen, Lungenfibrose und Pleuraergüsse, die häufig auf falsche Fraktionierung der Dosis zurückzuführen sind (PROSNITZ u. Ma.). Als Späteffekte werden Induration und Verdickung der Haut, Pigmentierung oder Teleangiektasien beobachtet, besonders nach Elektronenstrahlen und Anwendung einer zusätzlichen Tumordosis (AMALRIC u. SPITALIER). Die Beweglichkeit des Schultergelenkes kann in einem geringen Prozentsatz eingeschränkt sein, evtl. tritt ein Armödem auf (VERAGUTH).

Zeitlich treten die symptomatischen Strahlenreaktionen der Lunge etwa 2 bis 6 Monate nach der Bestrahlung, Rippenfrakturen 11 bis 62 Monate nach der Therapie und die seltenen Läsionen des Plexus brachialis 15 bis 55 Monate nach Abschluß der Behandlung auf (BRUCKMANN u. Ma.). Bis auf Ausnahmefälle kommt es bei sämtlichen Strahlenfolgen zur spontanen Ausheilung (BRUCKMANN u. Ma.).

Die postoperative Strahlenbehandlung des Mammakarzinoms wird heute oft routinemäßig durchgeführt (WÖLLGENS u. BARTH). Ausnahmen sind Sitz des Primärtumors im äußeren Quadranten der Brust, ein negativer Befund sämtlicher Axilla-Lymphknoten nach Serienschnitten (YTREDAL u. Ma.; McDONALD u. Ma.; KUTTIG) sowie eine vorausgehende radikale Ausräumung der Axilla (WÖLLGENS u. BARTH; FORREST).

So bietet im Stadium I die generelle postoperative Bestrahlung keinen Vorteil im Hinblick auf die absolute oder rezidivfreie Überlebenszeit, das Auftreten von lokalen oder regionalen Rezidiven oder einer Fernmetastasierung (HOST u. BRENNHOVD). Weder bei der Operation noch bei der Bestrahlung verbessert die Radikalität die Überlebenszeit, dagegen ist die Rate der Nebenwirkungen stark erhöht (FORREST). Nur bei wenigen Patienten liegt noch keine okkulte Fernmetastasierung vor, so daß nur eine kleine Gruppe der Heilung durch p.o. Bestrahlung vorbehalten bleibt (YTREDAL u. Ma.).

Andere Autoren sehen eine postoperative Strahlenbehandlung in jedem Fall indiziert (KAUFMANN), da ansonsten auch in den Frühstadien der Erkrankung signifikant schlechtere Ergebnisse erzielt werden. Eine prophylaktische p.o. Radiatio hat nur kleine verbliebene Zellnester auszurotten, während im Falle eines Rezidivs weit größere Tumormassen zu beseitigen sind (MUTH; WATSON) und infolge der maximalen Dosierung ein erhöhtes Risiko besteht (KAMMERHUBER u. Ma.). HEINZE und FEIL registrierten nach p.o. Bestrahlung für Patienten im Stadium I die gleiche durchschnittliche Überlebensschance wie für gleichaltrige gesunde Frauen.

Statistisch ist bisher nur die Verringerung der Lokalrezidive durch eine p.o. Bestrahlung erwiesen (HEILMANN; HACKL; HOST u. BRENNHOVD; FLETCHER u. Ma.; MONTAGUE u. Ma.; YTREDAL u.Ma.; WEICHSELBAUM u. Ma.), die Überlebenszeit wird nicht

beeinflußt (VOUTILAINEN u. NORDMANN). So verweisen WANNENMACHER und CASTRUP auf eine Quote von bis zu 25% Thoraxwandrezidiven nach alleiniger Radikaloperation gegenüber nur 4 bis 7% nach p.o. Bestrahlung.

Andere Autoren stellen die Strahlentherapie zugunsten der postoperativen Chemo- und Immuntherapie in den Hintergrund (LARGIADER; ABU-ZAHRA u. Ma.).

Bestrahlt werden übereinstimmend die regionären Lymphabflußgebiete (KAUFMANN; KAMMERHUBER u. Ma.; HACKL; HOST u. BRENNHOVD; BRADY u. Ma.), die Mammaria-interna-Region wird z.T. bei medialem oder zentralem Sitz des Primärtumors in die Behandlung einbezogen (YTREDAL u. Ma.; WEICHSELBAUM u. Ma.; KUTTIG).

Umstritten ist die Einbeziehung der Thoraxwand. Ein Teil der Autoren lehnt ihre routinemäßige Miterfassung ab (HOST u. BRENNHOVD), da sie die Aussichten für eine spätere eventuelle Rezidivbestrahlung verschlechtert (KUTTIG). Sie stehen damit im Widerspruch zu anderen Therapeuten, die den Erfolg einer Behandlung an der Freiheit von lokalen oder regionalen Rezidiven messen (BRADY u. Ma.; HEINZE u. FEIL). Durch die vergleichsweise sehr niedrigen Raten von Lokalrezidiven wird die Notwendigkeit der Thoraxwandbestrahlung bestätigt (DIETZ u. MEISER; WÖLGENS u. Ma.; HACKL; KAMMERHUBER u. Ma.; BÜNEMANN) (Tab. 12).

Autor	Art der Thoraxwandbestrahlg.	Lokalrezidivrate (%)
DIETZ u. MEISER (1978)	Elektronen	2,2
WÖLLGENS u. Ma. (1973)	Elektronen	4,7
	./.	25,6
KAMMERHUBER u. Ma.	Orthovolt	4,1

Tabelle 12: Lokalrezidive nach po. Thoraxwandbestrahlung

Ebenso umstritten wie Zeitpunkt und Regionen der Strahlenapplikation ist die Art der zu verwendenden Strahlen. Die Empfehlungen reichen von der obligaten Anwendung ultraharter Strahlen (KUTTIG) bis zur immer noch zweckmäßigen Methode der Orthovolttherapie (KAMMERHUBER u. Ma.; HACKL) (Tab. 13).

Strahlenart	Stadium	
	I	II
Röntgen	2,5	9
Elektronen	5,5	16
Kontrolle	12,7	13,3

Tabelle 13: Rezidivraten nach p.o. Strahlentherapie im Stadium I und II in % (nach VOUTILAINEN u. NORDMAN)

Die Mehrzahl der Therapeuten verwendet hochenergetische Megavoltstrahlen, die eine hohe Dosis am Herd bei weitgehender Schonung der Nachbargewebe garantieren, da das Dosismaximum in die Tiefe verlagert und die Streustrahlung verringert wird (WALDSCHMIDT). Im Vordergrund steht das Cobalt 60 (HOST u. BRENNHOVD; HEINZE u. FEIL; TURNBULL u. Ma.; BRADY u. Ma.; YTREDAL u. Ma.; MONTAGUE u. Ma.), durch dessen Verwendung erstmalig sogar eine Verbesserung der Überlebenszeit nach Radiotherapie erzielt worden sei (HOST u. BRENNHOVD) und das die besten Ergebnisse gerade bei den Tumoren mit geringem Reifegrad aufweise (WALDSCHMIDT).

Eine Alternative ist die Verwendung von Elektronenstrahlen (DIETZ u. MEISER), die vor allem die Häufigkeit des lokalen Frührezidivs reduzieren (WÖLLGENS u. Ma.).

Die Angaben über die Dosierung schwanken zwischen 4000 und 6000 rd Tumordosis (WEICHSELBAUM u. Ma.; KAMMERHUBER u. Ma.; HOST u. BRENNHOVD; DIETZ u. MEISER; Tab. 14). Dabei kann mit der herkömmlichen Orthovolttherapie die erforderliche Tumorvernichtungsdosis im Mediastinum nicht erreicht werden, da dies zu einer vermehrten und unnötigen Belastung der Lunge führen würde (KAMMERHUBER u. Ma.).

Komplikationen sind selten; in erster Linie wird eine Fibrose der Brust und der apikalen Lunge beobachtet, ein Armödem wird kaum verursacht (MONTAGUE u. Ma.), es ist vor allem dem operativen Eingriff anzulasten (KAMMERHUBER u. Ma.). Von einer Elektronenbestrahlung werden Lunge und Pleura nicht betroffen, die Komplikationen bleiben beschränkt auf Radiodermatitiden (DIETZ u. MEISER).

Ein erbitterter Gegner der routinemäßigen p.o. Strahlentherapie ist STJERNSWÄRD,der aufgrund von Vergleichen verschiedener klinischer Studien ebenso wie McDONALD und Ma. neben einer erhöhten Rate an allgemeinen Komplikationen eine signifikant erhöhte Frühmortalität, besonders der N_0-Patienten feststellt und diese auf die strahlenbedingte Immunsuppression zurückführt. Zwar zweifelt auch STJERNSWÄRD nicht an der Wirksamkeit einer Strahlentherapie in der Verminderung von Lokalrezidiven, jedoch haben nur 10% dieser Patienten nicht auch gleichzeitig Fernmetastasen, so daß das Auftreten eines Lokalrezidivs eine Indikation für eine systemische Therapie darstellt. Eine vorherige Radiatio verschlechtert außerdem die Effekte der Chemotherapie durch Gewebsschädigung.

So sprechen vier Faktoren hauptsächlich gegen eine Radiatio: overtreatment, erhöhte Morbidität, Überlegenheit systemischer Therapie, sozio-ökonomische Faktoren.

Autor	Operation	Strahlenart + Dosis (rd)	5-Jahres-ÜLR				5 Jahre rez.-frei				Lokal-		Fern-	
			I	II	III	IV	I	II	III	IV	rez. (%)		meta (%)	
HEINZE u. FEIL	Radikal	Co 60	83,4	66,6	31,2	12,5	73,1	54,7	6,2	6,2	4,7		35	
WEICHSELBAUM u. Ma. 1976	Radikal u. modifiz.	4 MeV mdst. 4500	76	79	57	-	69	50	35		5,1			
KAMMERHUBER u. Ma. 1973		Orthovolt 4000	85,7	65,6							4,1			
HACKL 1979	Radikal	Orthovolt 3000	92,1	59,37										
		4000	72,3	44,82									regional	
HØST u. BRENNHOVD 1977	Radikal	Röntgen 2500-3100	89	72							I 3,5	II 7,3	I 1,7	II 4,6
		Co 60 5ooo LK	87	86							0,6	5,3	1,8	4,2
		-	89	70							3,5 2,7	12,0 8,7	2,3 2,7	16,3 13,0
DIETZ u. MEISER 1978	Radikal + Ablatio	e^- 5-6000	96,5	79,5	0						2.2			

Tabelle 14: Ergebnisse postoperativer Strahlentherapie

Diese Angriffe STJERNSWÄRDs auf die Strahlentherapie wurden heftig kritisiert, da die Populationen der fünf verglichenen Studien extrem verschieden seien, in allen Studien verschiedene Methoden angewandt würden, in machen Serien das Patientengut stark selektiert oder nach bestimmten Voraussetzungen geschichtet worden sei (LEVITT u. Ma.). Damit sind STJERNSWÄRDs Erhebungen ungenau (RAVENTOS), es gibt keine Anzeichen für die statistische Signifikanz einer verringerten Überlebenszeit oder einer gesteigerten Mortalität durch Immunsuppression nach Radiotherapie (LEVITT u. Ma.).

Eine Bestrahlung des Mammakarzinoms vor der Operation hat sich nicht als effektiv erwiesen (GROPP), da sie in einem höheren Prozentsatz eine verzögerte Wundheilung verursacht und die intraoperative Feststellung der Ausdehnung des malignen Prozesses erschwert (WALLGREN). Ausnahmen sind ausgedehnte, mit der Muskulatur oder Brustwand verwachsene inoperable Tumoren, bei denen eine Devitalisierung der Tumorzellen und die Operabilität erreicht werden sollen (WÖLLGENS u. BARTH; KAUFMANN).

Die Zahl der Fernmetastasen oder die Sterblichkeit werden durch eine präoperative Bestrahlung nicht erhöht (DE SCHRYVER), dies spricht gegen die These der Immunsuppression durch Strahlentherapie (FLETCHER u. Ma.).

In den letzten zwei Jahrzehnten haben mehrere international großangelegte systematische Studien einen Weg zur optimalen interdisziplinären Therapieplanung des Mammakarzinoms aufgezeigt und ihren Wert belegt (WANNENMACHER und CASTRUP). Dabei wurden in Serien von z.T. über 1000 Patienten verschiedene Therapiekonzepte miteinander verglichen (Tabellen 14 und 15).

Die Kopenhagener Studie (KAAE und JOHANSEN) ebenso wie die Manchester-Studie (LYTHGOE und Ma.) erwiesen die Gleichwertigkeit der einfachen Mastektomie und Nachbestrahlung mit der Radikaloperation bezüglich Überlebensrate und rezidivfreiem Intervall, die Finnische Studie (RISSANEN und HOLSTI) belegt den Wert der Strahlentherapie vor allem in den fortgeschrittenen Tumorstadien, die Internationale kooperative Studie (HAAGENSEN) erzielt mit fast ausschließlich chirurgischem Vorgehen den anderen Methoden gleiche Überlebensraten nach fünf und zehn Jahren. Fast alle Untersuchungsreihen bestätigen die Senkung der Lokalrezidivrate durch eine postoperative Bestrahlung (FISHER und Ma.; DE SCHRYVER; KAAE u. JOHANSEN; LYTHGOE u. Ma.).

Autor	Mastektomie	Bestrahlung	Stad.I Pat. n	nur Oper. 5J	nur Oper. 10J.	Oper.u.Pat. Bestrahlung 5J.	Oper.u.Pat. Bestrahlung 10J.	n	nur Oper. 5J.	nur Oper. 10J.	Operat. u. Bestrahlung 5J.	Operat. u. Bestrahlung 10J.
Haagensen,1969	radikal	keine	344	85%	70%	-	-	138	59%	40%	-	-
Handley,1969	konservativ	keine	77	75%	61%	-	-	58	57%	25%	-	-
Dahl-Iversen 1969	superradi-kal	keine	312	78%	59%	-	-	67	46%	21%	-	-
Williams,1969	konservativ	250kV 3800-4200rad/3 Wo.	68	-	-	72%	59%	57	-	-	60%	46%
Kaae,1969	einfach	Kilovolt 3200-4500 rad/3 Wo.	159	-	-	70%	50%	28	-	-	50%	32%
	superradikal	keine	134	74%	55%	-	-	32	47%	34%	-	-
Fisher, 1970	radikal	Kilovolt u. Hochvolt ohne Brustwand 3500 rad/3 Wo. oder 4500 rad/5 Wo.	152	76%	-	78,6%	-	263	45%	-	37,9%	-
McWhirter,1972	einfach	250 kV, 4000 rad/3 Wo.	600	-	-	72%	54%	491	-	-	58%	35%

Tabelle 14: Behandlungsergebnisse des Mammakarzinoms im Stadium I und II (nach WANNENMACHER u. CASTRUP)

Autor	Mastektomie	Bestrahlung	Beobachtungszeit in Jahren	Stadium I					
				Pat. n.	nicht bestr.	bestrahlt	Pat. n	nicht bestr.	bestrahlt
Haagensen,1969	radikal	keine	10	344	12%	-	138	18%	-
Handley,1969	konservativ	keine	10	77	12%	-	58	22%	-
Williams,1969	konservativ	250kv,3800-4200 rad/3Wo	10	68	-	12%	57	-	12%
Kaae,1969	einfach superradikal	Kilovolt,3200-4500 rad/ keine 3 Wo.	10 10	159 134	- 10%	10% -	29 32	- 16%	11% -
Fisher,1970	radikal	Kilovolt u. Hochvolt ohne Brustwand 3500rad/ 3 Wo. oder 4500 rad/5Wo.	5	152	2,1%	8,9%	263	16,5%	7,3%
Host,1975	radikal	200kv,2500-3100 rad	5	345	4%	3,5%	201	15,2%	8,2%

Tabelle 15: Häufigkeit der Lokalrezidive nach Therapie des Mammakarzinoms im Stadium I und II (nach WANNENMACHER und CASTRUP)

2.10.4. Systemische Therapie

2.10.4.1. Cystostatische und Immuntherapie

Die systemische Therapie war bisher den fortgeschrittenen Fällen des Mammakarzinoms mit nachgewiesener Metastasierung vorbehalten (GROPP; SIEWERT), erst in den letzten Jahren wird die Indikation schon bei Mitbefall der axillären Lymphknoten gestellt (LARGIADER; FORREST; VALAGUSSA u.Ma.), der in 90% der Fälle ebenso wie das Auftreten eines Lokalrezidivs (REIMER) oder Mammaria-interna-Metastasen (DONEGAN) bereits für das Vorliegen disseminierter Mikrometastasen spricht (STJERNSWÄRD; ROSSI u. Ma.).

Die Zahl der klinischen Studien über die Erfolge der Chemotherapie ist gering, die Verlaufsbeobachtung meist noch zu kurz, um bereits endügltige Aussagen zu treffen (ROSSI u. Ma.; RAMIREZ u. Ma.).

Meistens wird eine Polychemotherapie angewandt (BUDZAR u. Ma.; CREECH u. Ma.; HORTOBAGYI u. Ma.; REINEY u. Ma.), um durch die niedrige Dosierung der einzelnen Komponenten die Toxität zu vermindern (CREECH u. Ma.). Neu entwickelte Substanzen erfassen auch noch Tumoren, die auf konventionelle Cytostatika refraktär waren (PERLOFF). Die heute verwendeten Cytostatika erreichen ebenso wie die unspezifische Immuntherapie eine signifikante Regression des Tumors und Verlängerung der Überlebenszeit (REIMER; RAINEY u. Ma.; BUDZAR u. Ma.; HORTOBAGYI u. Ma.), nach ROSSI und Ma. ist der Einfluß auf die Überlebenszeit noch nicht erwiesen.

Die Nebenwirkungen sind bei der Kombinationstherapie gering (ROSSI u. Ma.). Hauptsächlich werden eine reversible Myelosuppresion, Übelkeit, Erbrechen, Haarausfall, Amenorrhoe und nur in seltenen Fällen ernsthafte Infektionen beobachtet

(RAINEY u. Ma.; ROSSI u. Ma.).

2.10.4.2. Endokrine Therapie

Ein Teil der Mammakarzinome gehört zu den hormonabhängigen Tumoren, doch kann diese Ansprechbarkeit therapeutisch meist nur ex iuvantibus bestimmt werden (GROPP). Die Wirksamkeit der verschiedenen ablativen oder additiven endokrinen Maßnahmen muß nacheinander anhand der Remission von Metastasen objektiviert werden (GROPP).

Fast immer wird die Hormontherapie zeitgleich oder aufeinanderfolgend mit cytostatischen Medikamenten kombiniert (RUBENS u. Ma.; LLOYD u. Ma.), so wird zwar die - geringe - Antwortrate auf die Behandlung nicht verbessert, wohl aber die mittlere Dauer der Remission verlängert (LLOYD u. Ma.).

2.10.5. Therapie von Rezidiven und Metastasen

Ein lokales Brustwandrezidiv nach Mammakarzinom ist immer ein Zeichen dafür, daß beim Primäreingriff nicht dem Tumorstadium entsprechend operiert wurde (BITTSCHEID u. KÄUFER). Mögliche Ursachen sind die Multizentrizität der Tumorentstehung, die Minderdurchblutung der Narbe, eine Metastasierung durch ein kontralaterales Karzinom und eine intraoperative Impfmetastasierung (BITTSCHEID u. KÄUFER; SCHULZ u. SACK), die meist zur Entwicklung lentikulärer Knoten im Operationsgebiet führt (SCHWAIGER).

70% aller Lokalrezidive treten in den ersten zwei Jahren post operationem auf (SCHWAIGER), meist kündigen sie eine schlechte Prognose an, da sie überwiegend mit einer weiteren, u.U. klinisch okkulten Aussaat verbunden sind (CHU u. Ma.; BÜNEMANN; NORDMANN u. Ma.; BUNTING u. Ma.). Dennoch wird zunächst die chirurgische Exstirpation empfohlen (TAGNON u. Ma.). Eine Domäne der Chirurgie sind vor allem große, tiefgreifende oder ulzerierte Knoten in strahlengeschädigtem Gebiet (SCHWAIGER).

Dagegen bleiben disseminierte, kleinknotige Felder der Strahlentherapie vorbehalten (BITTSCHEID u. KÄUFER), desgleichen parasternale Metastasen oder infiltrative Knoten in der Axilla (SCHWAIGER). Hier bieten sich Elektronenstrahlen mit geringer Eindringtiefe an, so daß das Lungengewebe geschont wird (KUTTIG).

Fernmetastasen werden zunächst einer ablativen Hormonbehandlung zugeführt (VALAGUSSA u. Ma.), es folgen eine additive Hormon- und schließlich Chemotherapie. Ausnahmen sind genau lokalisierte, umschriebene Knochenmetastasen, die bestrahlt werden, vereinzelt werden chirurgische Erfolge durch Resektionen solitärer Lungenmetastasen oder durch Osteosynthesen registriert (GROPP).

2.11. Prognose

Trotz der Entwicklung unzähliger neuer Behandlungsmethoden ist die Prognose des Mammakarzinoms seit 25 Jahren stadienbezogen unverändert (ADAIR u. Ma.; KROKOWSKI).

Nur wenige Variable des Tumorgeschehens haben sich nach FREUND als prognostisch relevant erwiesen: klinisches Stadium zum Zeitpunkt der Operation, klinischer und histolo-

gischer Lymphknotenbefall, Erscheinen von lokalen Rezidiven und Metastasen.

Allerdings werden auch diese prognostisch bedeutenden Parameter von den einzelnen Autoren ganz unterschiedlich bewertet. So werden die Größe des Primärtumors (LANGLANDS u. KERR; WEICHSELBAUM u. Ma.), das Alter (BELLER u. MÖHLEN; MUELLER u. Ma.) oder der Tumorsitz (DENNIS u. Ma.; HOST u. BRENNHOVD) für wichtige prognostische Faktoren gehalten, während FREUND und Ma. einen Einfluß dieser Parameter auf die Überlebenszeit bestreiten. HOST und BRENNHOVD sehen im Stadium II die Überlebenszeit deutlich vermindert durch Lokalisation des Tumors in der medialen Hälfte der Brust (Tab. 17), nach HEINZE und FEIL beeinflußt der Tumorsitz die Ergebnisse nicht.

Ebenfalls keinen Einfluß hat die Verzögerung des Behandlungsbeginns nach der Diagnosestellung (DENNIS und Ma.) oder der Menopausenstatus (VALAGUSSA u. Ma.).

Tumor-	medial	61		über 4	56
lokali-	lateral	73	Lymph-	1 bis 3	75
sation	zentral	70	knoten	0	89

Tabelle 17: 5-Jahres-Überlebensrate im Stadium II unabhängig von der Therapie in % (n. HOST u. BRENNHOVD)

In der Beurteilung des Lymphknotenbefalls ist vor allem das Ausmaß der Axilla-Beteiligung wichtig. Die Ebene des Axillabefalls durch den Tumor zeigt nur indirekt die Prognose an (SMITH und Ma.), die Zahl der befallenen Lymphknoten hat jedoch einen direkten Einfluß auf die Überlebenszeit (WEICHSELBAUM und Ma.). Bei einem massiven Tumorbefall

der Axilla von mehr als vier positiven Lymphknoten ist die Überlebenszeit signifikant vermindert (SMITH und Ma.; HOST und BRENNHOVD; ZUCALI unnd Ma.; Tabellen 17 und 18). Auch steigt mit diesem Befund die Inzidenz von Brustwandrezidiven sprunghaft an auf 32% gegenüber 2% bei freier Axilla (YTREDAL und Ma.; WEICHSELBAUM und Ma.), die damit meist einhergehende Fernmetastasierung signalisiert eine weiter verminderte Chance (BUNTING und Ma.). Überschreiten die Achselknoten die kritische Größe von 2,5 cm, verschlechtert sich die Prognose rapide (HAAGENSEN). Eine Ausdehnung der Krankheit auf die Mammaria-interna-Knoten führt zu einer weiteren Abnahme der Überlebenszeit (DONEGAN).

	Überlebenszeit (Jahre)
gesamt	2,5
Röntgen	3,0
Cobalt 60	2,5
anschl. OP	3,9
reg. LK-Meta	2,3
supracl.Meta	1,4
inflamm. Ca.	1,2

Tabelle 18: Mittl. Überlebenszeit bei inoperablem Mamma-Ca. der Stadien T3-T4 Nx Mo nach Strahlentherapie (nach ZUCALI und Ma.)

Eine deutlich verkürzte Überlebenszeit bei entdifferenzierten Tumoren oder invasivem Karzinom (YTREDAL und Ma.) zeigt den Einfluß der Histologie. Vor allem beim inflammatorischen Karzinom ist die Prognose auffallend verschlechtert (ZUCALI und Ma.; Tabelle 18). Der Grad der Anaplasie, als eine

Funktion der Wachstumsrate, ist aussagekräftig für die Prognose in jedem Stadium der Erkrankung (BUNTING und Ma.; DENNIS und Ma.; Tabelle 19).

Malign. grad	5-J-ÜLR (Stad.I)	Metastasen allgem.	Fern-meta
I	87	37	
II	65	56	
III	52	65	

Tabelle 19: Das Auftreten eines Rückfalles und die 5-Jahres-Überlebensrate im Stadium I in Abhängigkeit vom Malignitätsgrad in % (nach BUNTING, HEMSTED u. KREMER)

Dieser Ansicht widerspricht STOLL: Das Tumorwachstum, das auf einer wechselnden Balance zwischen aggressivem Potential und Abwehrfaktoren beruht, ist nicht festzulegen und vorherzusagen, so daß die Angabe einer Tumorverdoppelungszeit ebenso wie eines histologischen Malignitätsgrades für die Prognose sinnlos ist.

Beim Mann ist die Prognose des Mammakarzinoms schlechter als bei der Frau. Dies wird auf die längere Verschleppungszeit und die schnellere Metastasierung zurückgeführt (HEITLAND und Ma.), daneben auch auf den größeren Anteil an zentraler Karzinome, die unmittelbar in die Mammaria-interna-Kette metastasieren (CRICHLOW). Trotz histologischer Malignität sind die seltenen Fälle bei Kindern und Jugendlichen in ihrem Verlauf besonders günstig (HEIDENREICH).

Nach Ansicht einiger Autoren sollte heute der Therapieerfolg beim Mammakarzinom nicht mehr an der Überlebensrate gemessen werden, die für unbehandelte Fälle nach fünf Jahren bei 13% (HEILMANN) und im Stadium I nach allen Behandlungsmethoden zwischen 70 und 80% liegt (BELLER und MÖHLEN), sondern an der tatsächlichen Heilung nach fünf oder zehn Jahren (HEINZE und FEIL; BRADY und Ma.), bzw. der "Lebensqualität" (BELLER und MÖHLEN). Dem widersprechen BROWN und Ma., die die Überlebenszeit für das entscheidende Kriterium der Erfolgsbewertung halten; die "Kosmetik" (HAAGENSEN) hat demgegenüber in den Hintergrund zu treten. Eine verbesserte Fünf-Jahres-Überlebenszeit ist heute nur auf eine Verlagerung des Patientengutes zugunsten eines früheren Stadiums zurückzuführen (KROKOWSKI).

In den klinischen Studien, die heute oft nicht wissenschaftlich exakt sind, müssen in Zukunft einheitliche Klassifizierungen und genau definierte Behandlungsmethoden Anwendung finden, damit sie nicht Gelegenheit zu Trugschlüssen bieten (RAVENTOS). Da bei gleichbleibender Ausgangslage ein Anstieg der Heilquote nicht denkbar ist, muß unter Aufgabe rivalisierender Statistiken ein noch umfangreicheres Vorsorgeprogramm zur immer weitergehenden Erfassung von Frühstadien der Erkrankung entwickelt werden (KROKOWSKI).

3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.1. Patientengut

3.1.1 Zusammensetzung

Untersucht wurden die Patienten, die in den Jahren 1961 bis 1977 in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universität Würzburg wegen eines histologisch gesicherten Mammakarzinoms entweder postoperativ oder primär bestrahlt

wurden und deren Krankheitsverlauf anschließend langfristig weiter kontrolliert wurde.

Unter diesen insgesamt 490 Patienten waren siebzehn, die während des Beobachtungszeitraumes ein Zweitkarzinom entwickelt haben. Diese Patienten sind wegen ihres besonderen Krankheitsverlaufes nicht in den folgenden Ausführungen miterfaßt.

3.1.2. Vortherapie

Von den beobachteten 473 Patienten, unter denen sechs männlich waren, das sind 1,3%, wurden 457 radikal operiert und kurativ nachbestrahlt, darunter fünf Männer. Nur drei Patienten erhielten außer der chirurgischen Vortherapie noch eine präoperative Bestrahlung, neun waren bereits chemotherapeutisch behandelt worden. In den meisten Fällen handelte es sich um die präoperative Gabe von Trenimon. Die in der Gesamtzahl von 473 enthaltenen sechzehn Patienten, die primär bestrahlt wurden und keine Vortherapie erhielten, werden gesondert betrachtet.

3.1.3. Eigene Therapie

Die postoperative Strahlentherapie erfolgte mit tangentialen Feldern für die gesamte Thoraxwand der erkrankten Seite von der hinteren Axillarlinie bis zum Parasternalbereich der gesunden Seite. Die Bestrahlung erfolgte ausschließlich mit 137-Cs, die applizierte Dosis an der Thoraxwand betrug 50 Gy $\pm$ 10%. Die gleichseitigen Axillar- und Supraclavicularregionen waren in die Bestrahlungstechnik einbezogen. Die Dosierungen betrugen hier 45 Gy bei negativem Befund und bei positivem Lymphknotenbefall 60 Gy.

3.1.4. Altersverteilung

In der Altersverteilung bei Therapiebeginn ließen sich zwei Gipfel zwischen 45 und 49 Jahren sowie zwischen 55 und 59 Jahren erkennen (Abb. 1), das Durchschnittsalter betrug 55,7 Jahre. Das Alter der sechs männlichen Patienten war zum Zeitpunkt der Diagnose etwas geringer, im Durchschnitt 54,8 Jahre, doch ist diese Differenz sehr gering und die Anzahl für einen gültigen Vergleich zu klein.

Jugendliche unter zwanzig Jahren waren im Krankengut nicht vertreten, die jüngste Patientin war zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 23 Jahre alt. Erst zwischen 35 und 40 Jahren läßt sich eine deutliche Zunahme der Erkrankungshäufigkeit verzeichnen, nach dem 75. Lebensjahr nimmt diese ebenso rasch wieder ab.

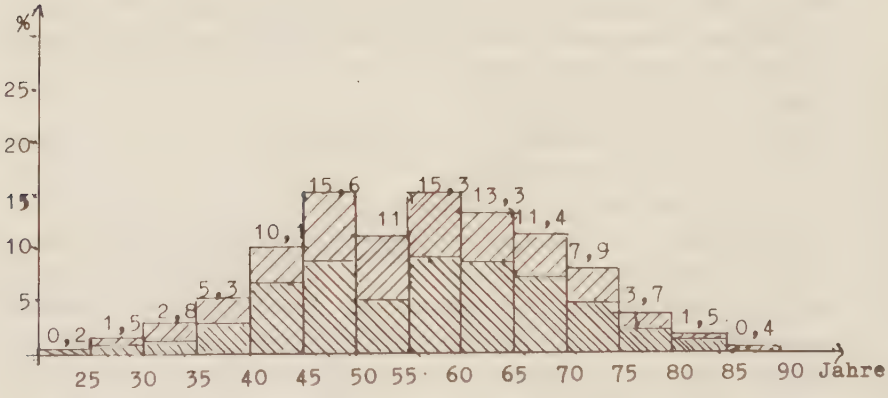

Abbildung 1: Altersverteilung bei Therapiebeginn
(= N_+=194, = N_o =263)

3.1.5. Histologie und Seitenlokalisation

Unter den verschiedenen histologischen Varianten des Mammakarzinoms überwogen das scirrhöse Adenokarzinom, das Carcinoma simplex und das solide Karzinom. Die Verteilung auf die unterschiedlichen Formen ist der Tabelle 1 zu entnehmen.

Histologie	Gesamt	männl.	Radikal operiert N^+	N^-	zus.	%
scirrhöses Adenokarzinom	183	2	79	99	178	38,9
Ca. solidum simplex	118	-	55	61	116	25,4
solides Karzinom	68	-	31	34	65	14,2
nicht klassifiz.Karzinom	35	-	11	24	35	7,7
muzinöses = Gallert-Ca.	16	1	3	13	16	3,5
medulläres Ca.	10	-	5	5	10	2,2
undifferenziertes Ca.	10	-	5	4	9	2,0
intraduktales Ca., nicht invasiv	8	-	1	6	7	1,5
cribriformes Ca.	6	2	2	4	6	1,3
Komedo-Ca.	4	-	-	3	3	0,7
undifferenziertes, riesen- u. spindelzelliges Ca.	1	-	1	-	1	0,2
infiltrierendes, undifferenz.o.atyp. Adeno-Ca.	1	-	1	-	1	0,2
lobuläres Ca., nicht invasiv	1	-	-	1	1	0,2
Paget-Ca.	1	-	-	1	1	0,2
Fibrosarkom	1	-	-	1	1	0,2
Retikulosarkom	1	-	-	1	1	0,2
papilläres Adeno-Ca.	1	-	-	1	1	0,2
intracystisches Ca.	1	-	-	1	1	0,2
kleinzell.o.rundzell. Sarkom	1	-	-	1	1	0,2
malignes Lymphom	1	-	-	1	1	0,2
Plattenepithel-Ca.	1	1	-	-	-	-
histologisch nicht gesich.	4	-	-	2	2	0,4
Gesamt	473	6	194	263	457	100

Tabelle 1: Vorkommen der einzelnen histologischen Formen im Gesamtkrankengut

Im Gesamtkrankengut von 457 Patienten verteilen sich die Tumoren annähernd gleich auf beide Seiten (Tab. 2).

	rechts	links	beide	gesamt
alle	208	248	1	457
N_+	86	108	-	194
N_o	122	140	1	263

Tabelle 2: Seitenlokalisation der Mammatumoren

Obwohl ein leichtes Übergewicht der linken Seite auffällt, ist diese Differenz statistisch nicht signifikant.

3.1.6 Stadieneinteilung

Von den 457 Patienten, die einer kurativen postoperativen Strahlentherapie zugeführt wurden, hatten nur sechs nach dem chirurgischen Eingriff fortbestehende regionale Metastasen, 188 hatten vor der Operation nachweisbare Axilla Metastasen, diese 194 werden in der Gruppe N_+ zusammengefaßt, alle anderen 263 Patienten waren im Verlauf der gesamten Therapie metastasenfrei, gehören damit zur Gruppe N_o (Tab. 3).

Eine weiter detaillierte Stadieneinteilung ist bei dem vorliegenden Krankengut nicht sinnvoll, da die Zahl der vorbehandelnden Stellen zu groß und die angewandten Bewertungsverfahren zu unterschiedlich sind.

Patientengruppe	Anteil (%)
alle = 457	100
N_+ = 194	42,5
N_o = 263	57,5

Tabelle 3: Einteilung des postoperativ bestrahlten Krankengutes nach Lymphknotenstatus in der Axilla (operativ gesichert)

3.2. Behandlungsergebnisse

3.2.1. Überlebenszeiten insgesamt

Der Zeitraum der Verlaufsbeobachtung variiert beim Gesamtkrankengut zwischen zwei Monaten und mehr als fünfzehn Jahren.

In dieser Zeitspanne sind von den 457 radikal operierten Patienten - ohne Berücksichtigung der Ursache - 187 verstorben, davon 115 aus der Gruppe N_+ und 72 aus der Gruppe N_o. Von den 350 Patienten, die während der gesamten untersuchten Zeitspanne metastasen- und rezidivfrei waren, starben 94, 107 Patienten entwickelten ein Rezidiv oder Metastasen, von ihnen starben 93.

Unter Berücksichtigung der Zahl der Patienten, die aus der Verlaufsbeobachtung zu irgendeinem Zeitpunkt ausgeschieden sind, ergeben sich nach der life-table-Methode folgende Fünf- und Zehn-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten und Überlebenskurven, die allerdings nicht alterskorrigiert sind (Tab.4, Abb.1, Abb.2).

Patientengruppe	5-Jahres-ÜLW		10-Jahres-ÜLW	
	%	σ	%	σ
alle (N=457)	62,5	2,4	46,5	3,3
N_+ (N=194)	42,3	3,8	29,9	4,2
N_- (N=263)	77,5	2,8	65,7	3,5

Tabelle 4: Fünf- und Zehn-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit (ÜLW) in Abhängigkeit vom Stadium

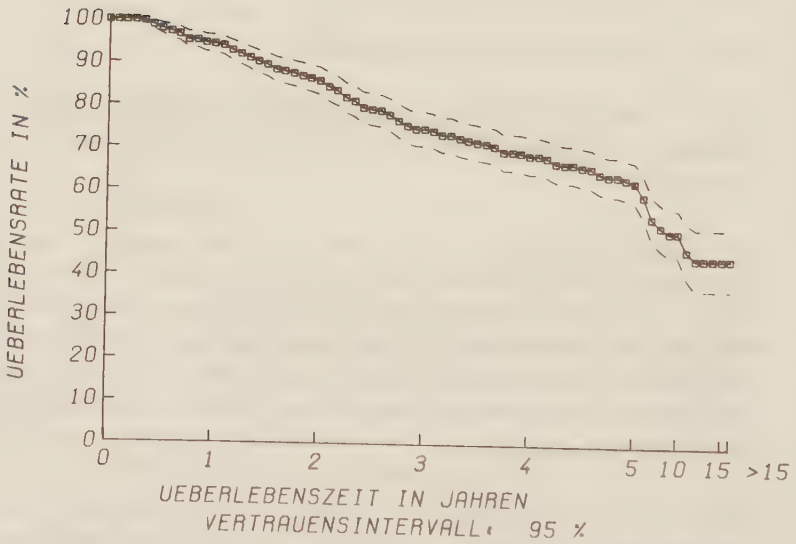

Abbildung 1: Überlebenszeit des Gesamtkrankengutes (N=457)

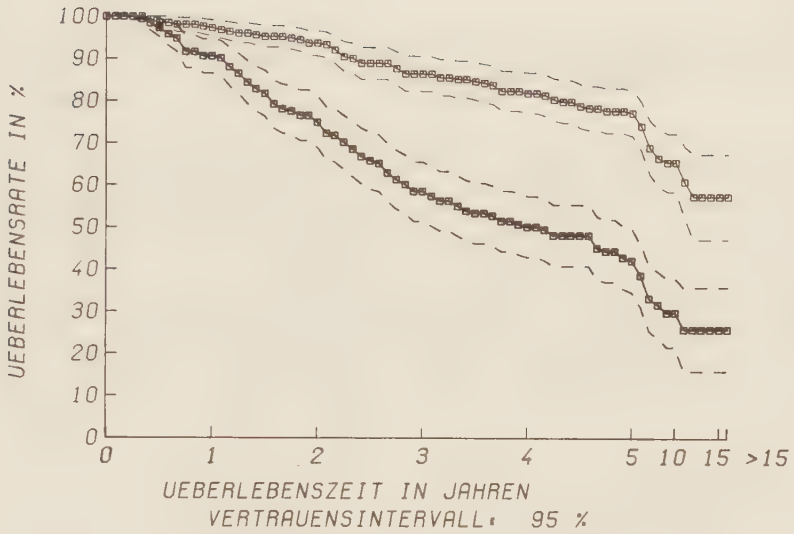

Abbildung 2: Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus in der Axilla (N_+=194, N_-=263)

Bei einem positiven Axillabefund zum Zeitpunkt der Primärtherapie ist die Prognose signifikant verschlechtert. Für die Patienten, die während der gesamten Verlaufsbeobachtung metastasen- und rezidivfrei waren, ergeben sich dagegen folgende Überlebenswahrscheinlichkeiten (Tab. 5, Abb.3).

Zahl	5-Jahres-ÜLW		10-Jahres-ÜLW	
	%	σ	%	σ
350	76,8	2,4	67,1	3,1

Tabelle 5: 5- und 10-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit (ÜLW) der metastasen- und rezidivfreien Patienten

3.2.2. Krankheitsfreie Intervalle und Häufigkeit von Sekundärmanifestationen

Das erneute Auftreten von Krankheitszeichen verteilt sich unterschiedlich auf die einzelnen Erscheinungsformen. Ingesamt 28 Patienten entwickelten regionäre Metastasen, davon allerdings nur sieben als ausschließlich Krankheitsmanifestation. Fernmetastasen traten in 93 Fallen auf, davon siebzigmal isoliert. Eine nähere Aufschlüsselung der Fernmetastasen nach verschiedenen Lokalisationen wird in dieser Untersuchung nicht vorgenommen. Bei fünfzehn Patienten kam es zu einem Lokalrezidiv, davon dreimal isoliert.

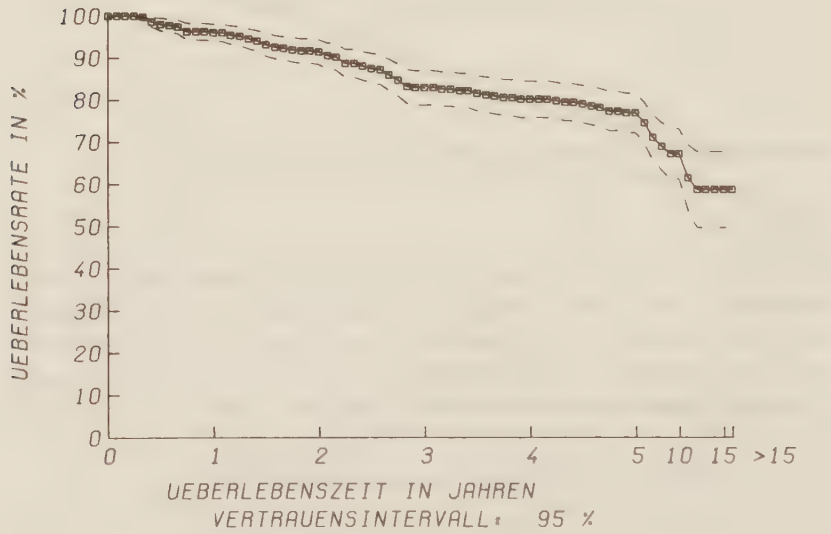

Abbildung 3: Überlebenszeit der während des gesamten Beobachtungszeitraums rezidiv- und metastasenfreien Patienten (N=350)

Ein Lokalrezidiv oder eine regionale Metastasierung trat also nur im Einzelfall isoliert auf, überwiegend jedoch in Kombination mit anderen Erscheinungsformen.

Das bedeutet eine Wiedererkrankungshäufigkeit von 23,4% im Gesamtkrankengut. Für die Gruppe N_+ liegt dieser Wert bei 35,1% gegenüber 14,8% für die Gruppe N_o.

Die Häufigkeit der Lokalrezidive, die als Maß für den Erfolg der primären Therapie gilt, ist 3,3%, bzw. 5,2% für die Patienten der Gruppe N_+ und 1,9% für die Gruppe N_o (Tab. 6).

Annähernd ein Drittel der Patienten mit einem positiven Axilla-Befund entwickelt zu einem späteren Zeitpunkt Fernmetastasen, eine erneute regionäre Aussaat entsteht in fast 10% (Tab. 6).

Die Wahrscheinlichkeit für Metastasen- und Rezidivfreiheit in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus bei der Behandlung des Primärtumors zeigt die Tabelle 7 (Abb. 4).

	alle (57)	N_+ (194)	N_- (263)
Wiedererkrankg. allgem.	23,4	35,1	14,8
Lokalrezidive	3,3	5,2	1,9
Regionale Metastasen	6,1	9,8	3,4
Fernmetastasen	20,3	30,4	12,9

Tabelle 6: Wiedererkrankungshäufigkeit in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus in %

		m 5-Jahre-Erscheinungsfreiheit		
			%	σ
alle	alle	(457)	75	2,2
	N_+	(194)	60	4,1
	N_-	(263)	84,9	2,3

Tabelle 7: Wahrscheinlichkeit für die 5-Jahres-Erscheinungsfreiheit in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus

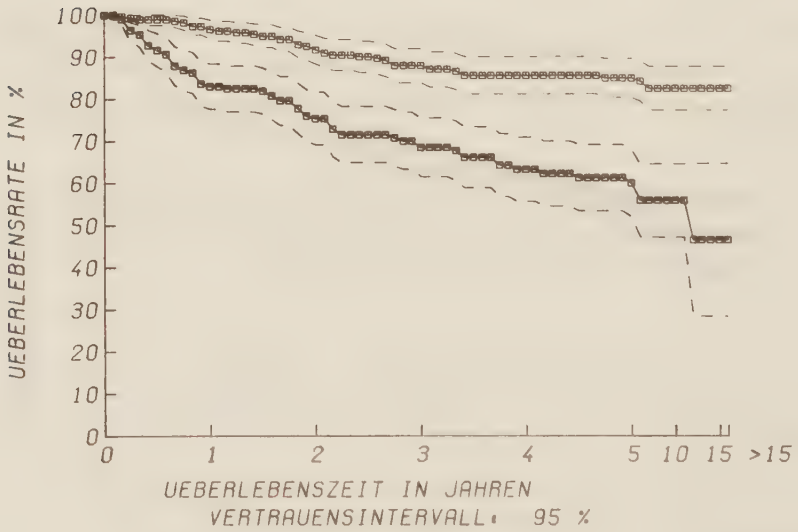

Abbildung 4: Wahrscheinlichkeit des erscheinungsfreien Überlebens bis zum Auftreten irgendeiner neuen Krankheitsmanifestation in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus (N_+ = 194, N_- = 263)

Beim Betrachten der zeitlichen Verteilung des Auftretens der verschiedenen Metastasierungsformen fällt auf, daß in den ersten zwei Jahren nach Erstbehandlung bereits die Hälfte aller regionären Metastasen aufgetreten ist, nach drei Jahren sind es sogar schon zwei Drittel, nur in einem Fall entwickelt sich eine regionäre Aussaat erst nach zwölf Jahren (Tab. 8). Unter den 194 Patienten der Gruppe N_+ kam es neunzehnmal zu einer regionalen Metastasierung, während es unter den 263 Patienten der Gruppe N_0 nur neun Fälle waren.

Status	N	Jahre						Summe
		1	2	3	4	5	6	
N_+	194	5	5	4	2	1	1	19
N_-	263	3	1	3	2	-	-	9
$N_+ + N_-$	457	8	6	7	4	1	1	28

Tabelle 8: Zeitliche Verteilung des Auftretens regionärer Metastasen nach Primärtherapie in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus

Beim Auftreten von Fernmetastasen sind die krankheitsfreien Intervalle nach der Behandlung des Primärtumors noch kürzer. Hier sind bereits 61% aller Fälle innerhalb von zwei Jahren entwickelt. In der Gruppe N_+ trat 59mal eine Fernmetastasierung ein, davon annähernd die Hälfte innerhalb eines Jahres nach der Primärtherapie (Abb. 5).

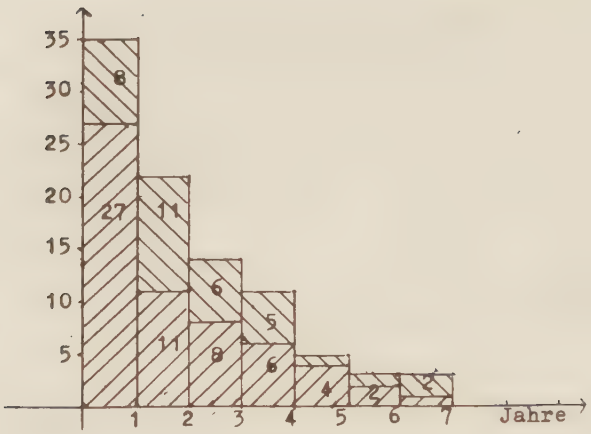

Abbildung 5: Zeitliche Verteilung des Auftretens von Fernmetastasen nach Primärtherapie abh. v. Lymphknotenstatus
(/// = N_+, = N_-)

Die Lokalrezidive, die nur extrem selten isoliert auftraten, entwickelten sich ohne Ausnahme innerhalb der ersten drei Jahre nach der Primärtumorbehandlung, in mehr als der Hälfte der Fälle im ersten Jahr (Tab. 9).

Es fällt auf, daß Rezidive und Metastasen bei den Patienten der Gruppe N_+ nicht nur in einem weit höheren Prozentsatz auftreten, sondern auch überwiegend in kürzeren Zeitabständen nach der Primärtherapie als bei der Gruppe N_-(Abb. 4).

Zeitraum nach Primärtherapie (Jahre)	alle (N=457)	N_+ (N=194)	N_- (N=263)
1	8	6	2
2	2	2	-
3	5	2	3
gesamt	15	10	5

Tabelle 9: Zeitliche Verteilung des Auftretens von Lokalrezidiven nach Primärtherapie in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus

3.2.3. Überlebenszeiten der Patienten mit Sekundärmanifestationen

Die Überlebenszeiten der Patienten, die eine erneute Manifestation ihrer Krankheit entwickeln, sind kurz (Abb.6, vgl. Abb. 3). Die Fünf-Jahres-Überlebensraten dieser Patienten liegen unter 20% (Tab. 10).

	alle		N_+		N_-	
	%	σ	%	σ	%	σ
Wiedererkrankg. allgem.	18,4	4,1	14,5	4,5	25,3	7,8
Fernmetastasen	17,1	4,3	15,0	5,0	20,6	7,8

Tabelle 10: Fünf-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten nach Primärtherapie bei den Patienten, die im Zeitraum der Verlaufsbeobachtung eine Sekundärmanifestation entwickeln

Hier fehlen auch signifikante Unterschiede im Verlauf zwischen den Gruppen N_+ und N_o. Ebenso ist die Lokalisation des Prozesses für die weitere Prognose nur von untergeordneter Bedeutung. Die Bestimmung der Fünf-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit für die Fälle mit regionalen Metastasen oder Lokalrezidiven ist wegen der geringen Fallzahl nicht sinnvoll.

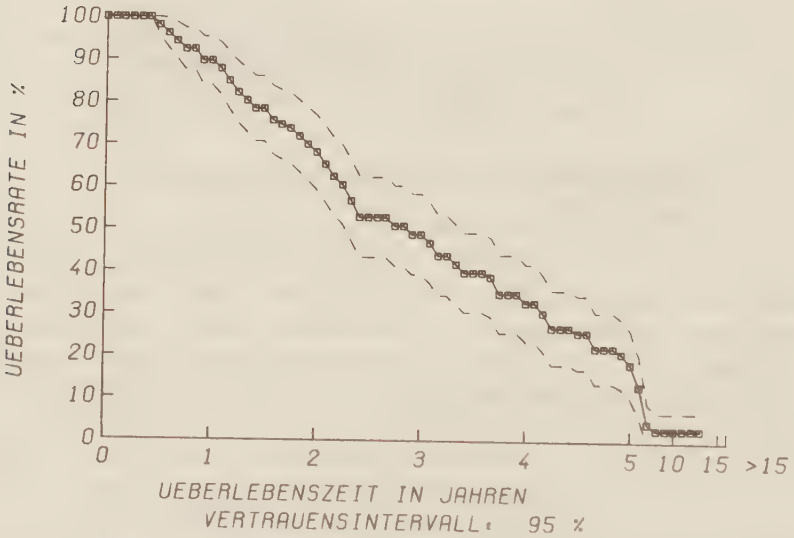

Abbildung 6: Überlebenswahrscheinlichkeit nach Primärtherapie für die Patienten mit erneuten sekundären Krankheitszeichen während der Verlaufsbeobachtung (N=107)

Von den insgesamt 28 Patienten, die im Verlauf der Beobachtung regionäre Metastasen entwickelten, überlebte lediglich die Hälfte der länger als ein Jahr nach dem Auftreten dieser Metastasen, nach 49 Monaten waren 25 Patienten verstorben, nur ein Patient blieb über sieben Jahre erscheinungsfrei, die anderen schieden früher aus der Beobachtung aus.

Das Krankheitsstadium zum Zeitpunkt der Primärtherapie war hier für den weiteren Verlauf ohne Belang.

Unter den 93 Patienten, bei denen eine Fernmetastasierung auftrat, starben 52 bereits innerhalb des ersten Jahres nach der Manifestation, keiner überlebte länger als viereinhalb Jahre, insgesamt elf schieden vorher aus der Beobachtung aus. (Abb.7).

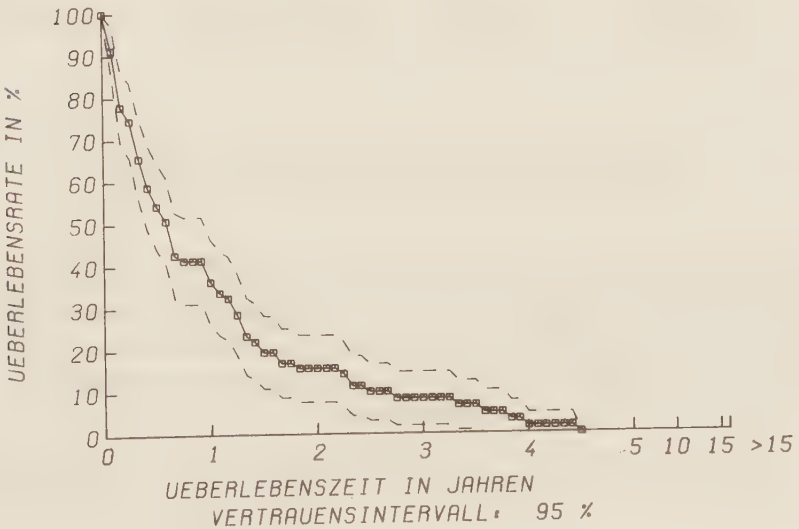

Abbildung 7: Überlebenszeit der Patienten nach dem Auftreten von Fernmetastasen (N=93)

Ob die Fernmetastasierung isoliert oder in Kombination mit anderen Erscheinungsformen auftrat, war für den weiteren Verlauf ohne Bedeutung.

Lokalrezidive traten nur in 15 Fällen auf, vierzehn dieser Patienten starben innerhalb von drei Jahren, ein Patient schied nach zwölf Monaten aus der Beobachtung aus. Eine weitere Beurteilung verbietet sich wegen der geringen Fallzahl.

Aus all diesen Werten läßt sich die Folgerung ableiten, daß nach dem Auftreten einer erneuten Krankheitsmanifestation in jedem Fall die Überlebenswahrscheinlichkeit auf ein Minimum absinkt (Tab. 11, Abb.8).

N = 107	ÜLW (%)	σ
1 Jahr	42,4	5,0
2 Jahre	18,9	4,1
3 Jahre	9,1	3,1

Tabelle 11: Überlebenswahrscheinlichkeit (ÜLW) nach dem Auftreten sekundärer Krankheitszeichen

Auf die einzelnen Möglichkeiten der Therapie der verschiedenen Metastasierungsformen und ihre Erfolge wird hier nicht näher eingegangen. Im vorliegenden Patientenkollektiv kamen systemische Therapie ebenso wie erneute Strahlentherapie oder sogar chirurgische Interventionen zur Anwendung.

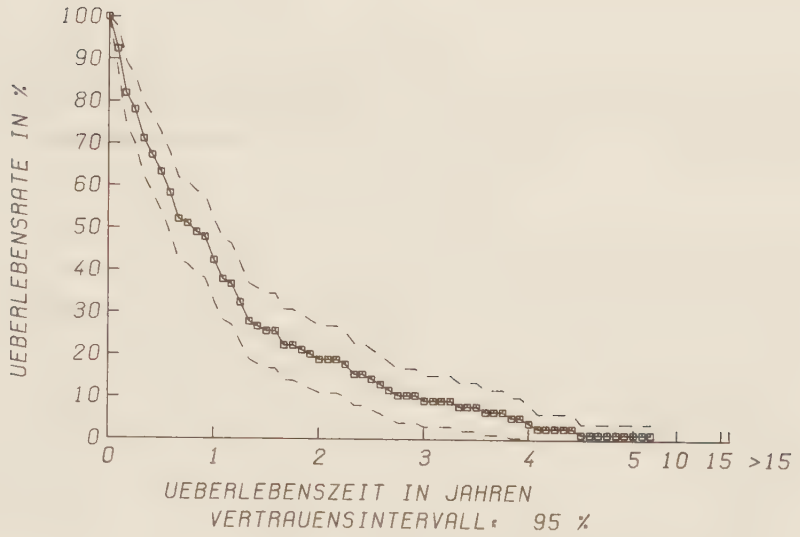

Abbildung 8: Überlebenszeiten der Patienten nach dem Auftreten von Rezidiv oder Metastasen (N=107)

3.2.4. Einfluß der Histologie auf Überlebenszeit und Metastasierung

Die eventuelle Abhängigkeit des Krankheitsverlaufs vom histologischen Befund des Primärtumors soll an den Beispielen des Carcinoma solidum simplex, des scirrhösen Adenokarzinoms und des soliden Karzinoms untersucht werden, die in dem vorliegenden Krankengut am häufigsten vorkamen (Tab.12).

Beim Carcinoma solidum simplex und beim soliden Ca. ist das Stadium N_+ in einem etwas höheren Prozentsatz vertreten als im Gesamtkrankengut.

Bei allen drei Gruppen fällt wiederum auf, daß die einzelnen Metastasierungsformen nur in Ausnahmefällen isoliert vorkommen, meist liegen Kombinationen mehrerer Lokalisationen vor (Tab.13).

Histologie	gesamt	N_+		N_o	
		abs.	%	abs	%
alle	457	194	42,5	263	57,5
Ca. solidum simplex	116	55	47,4	61	52,6
scirrh. Adeno-Ca.	178	79	44,4	99	55,6
solides Ca	65	31	47,7	34	52,3

Tabelle 12: Vorkommen der häufigsten histologischen Formen im Gesatmkrankengut und Lymphknotenstatus

Histologie	Rez. u. Meta allgemein	Regionäre Meta	Fern-meta	Lokal-rez.
alle (N=457)	107	28	93	15
Ca. solidum simpl. (N=116)	29	9	25	4
scirrh. Adeno-Ca. (N=178)	42	7	36	6
solides Ca. (N=65)	15	5	13	2

Tabelle 13: Häufigkeit der einzelnen Metastasierungsformen abhängig von der Histologie (Kombinationen möglich)

Die Gesamt-Überlebenszeiten weichen unter den drei histologischen Formen nicht wesentlich voneinander ab, auch gegenüber dem Gesamtkrankengut bestehen keine signifikanten Unterschiede (Abb.9).

Die Länge des krankheitsfreien Intervalls bis zum Auftreten von Metastasen oder eines Rezidivs ist von der Histologie unabhängig, auch die Häufigkeit der einzelnen Erscheinungsformen ist bei allen drei Gruppen annähernd gleich.
Beim soliden Karzinom sind alle Sekundärerscheinungen innerhalb von drei Jahren entwickelt, bei den anderen Formen treten z.B. Fernmetastasen auch noch im 6. und 7. Jahr nach der Primärtherapie auf (Tab. 14).
Auch in der Aufschlüsselung nach der Histologie bestätigt sich, daß die Lokalrezidive besonders frühzeitig auftreten. Wenn auch die Fallzahlen für eine weitere vergleichende Betrachtung zu gering sind, fällt doch auf, daß alle Lokalrezidive innerhalb der ersten drei Jahre der Verlaufsbeobachtung entwickelt sind.

Zeit (J)	Ca. solidum simpl.(N=116)	scirrh.Adeno-Ca. (N=178)	solides Ca. (N=65)
1	9	14	7
2	4	8	4
3	4	6	2
4	4	3	-
5	3	1	-
6	1	1	-
7	-	3	-
gesamt	25	36	13

Tabelle 15: Zeitliche Folge der Fernmetastasen nach Primärtherapie in Abhängigkeit von der Histologie

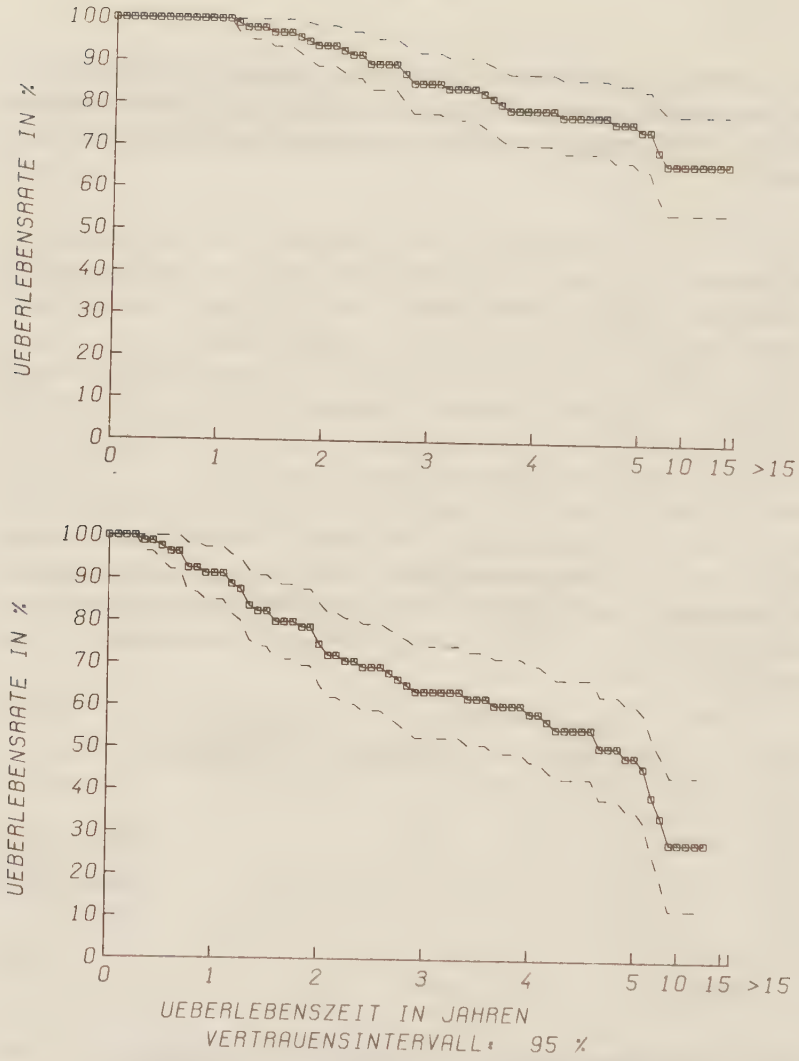

Abbildung 9: Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus am Beispiel des scirrhösen Adeno-Ca. (N_+=79, N_-=99)

3.2.5. Zweitkarzinome

In der anfangs erwähnten Gesamtzahl von 490 Patienten sind siebzehn enthalten, die ein Zweitkarzinom entwickelt haben und deren Erstkarzinom in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie behandelt wurde, das sind 3,5% des Gesamtkollektivs.

In sechzehn Fällen handelte es sich primär um ein Mammakarzinom, dem in vierzehn Fällen wiederum ein Mammakarzinom als Zweittumor folgte, d.h. 2,9% aller Mammatumor-Patientinnen entwickelte ein zweites kontralaterales Malignom. Einmal ging dem Zweittumor ein Corpus-Ca. voraus, einmal folgte ein Colonkarzinom, in einem dritten Fall stellte sich die Zweiterkrankung als gutartig heraus.

Die Altersverteilung dieser Gruppe bei Ersterkrankung liegt zwischen 41 und 67 Jahren mit einem Durchschnittsalter von 54,4 Jahren. Das Zeitintervall zwischen Erst- und Zweittumor beträgt neun Monate bis achteinhalb Jahre, im Durchschnitt 46,9 Monate, einmal treten beide Karzinome gleichzeitig auf.

Neun Patienten starben innerhalb des Beobachtungszeitraumes im Durchschnitt 19 Monate nach dem zweiten Tumor. In vier Fällen trat eine Fernmetastasierung ein, davon zweimal gleichzeitig mit dem zweiten Malignom. Ein Lokalrezidiv und ein Fall einer regionären Aussaat wurden registriert. Für allgemeingültige Aussagen zu dieser Frage der Zweiterkrankung ist die vorliegende Patientengruppe zu klein.

3.2.6 Primär bestrahlte Patienten

Eine Gruppe von 16 Patienten mit Mammakarzinom wurde primär bestrahlt, hatte also zu diesem Zeitpunkt noch den Primärtumor. Das Durchschnittsalter in dieser Gruppe beträgt 66,8 Jahre.

Vier Patienten wurden allerdings später noch operiert, so daß nurüber eine primäre Tumorbestrahlung von zwölf Patienten berichtet werden kann. Sechsmal lagen regionäre Lymphknoten vor, zweimal bereits zum Zeitpunkt der Diagnose eine Fernmetastasierung.

Eine weitere Fernmetastasierung trat in einem Fall auf, einmal entwickelte sich ein Lokalrezidiv.
Zehn der zwölf Patienten starben innerhalb des Beobachtungszeitraumes, im Durchschnitt 17,6 Monate nach der Primärbestrahlung. Nur ein Patient überlebte mehr als sieben Jahre erscheinungsfrei.

4. DISKUSSION

4.1. Alters- und Geschlechtsverteilung

Das Durchschnittsalter bei Therapiebeginn betrug bei unserem Patientengut 55,7 Jahre. Die Angaben in der Literatur schwanken zwischen 54 (DIETZ u. MEISER; GERLACH u. HERMANUTZ; BROWN u. Ma.) und 61 Jahren (DONEGAN).

Die Zweigipfligkeit in der Kurve der Altersverteilung wird von DIETZ und MEISER bestätigt. Auch das Fehlen von Erkrankungsfällen im jugendlichen Alter stimmt mit den Angaben aus der Literatur überein (HEIDENREICH).

Die männlichen Patienten umfassen in unserem Patientenkollektiv 1,3%, dieser Wert liegt noch über vergleichbaren Angaben aus der Literatur, es wird über ein Verhältnis von 1:140 gegenüber den weiblichen Erkrankungsfällen berichtet (BLEYL u. Ma.), doch ist für eine endgültige Schlußfolgerung die Anzahl der Patienten viel zu gering.

4.2. Seitenlokalisation

Die Verteilung der Mammatumoren unseres Patientengutes auf beide Seiten ist gleich, ein leichtes Übergewicht der linken Seite statistisch nicht signifikant.

Dieser Befund wird von einem Teil der Autoren bestätigt (HEINZE u. FEIL), andere sehen das Vorherrschen der linksseitigen Tumoren im Verhältnis 11:10 statistisch gesichert (GROPP; ZINSER).

4.3. Stadieneinteilung

Wegen der differierenden Stadieneinteilung unseres Krankengutes durch die vorbehandelnden Stellen blieb die Unterscheidung nach positiven und negativen Axilla-Lymphknoten im Operationssitus beschränkt.

So entsprechen die Patienten der Gruppe N_o im allgemeinen dem Stadium I nach Steinthal, bzw. den Stadien I und II der UICC-Klassifikation, die Gruppe N_+ den jeweils höheren Stadien.

Obwohl mehrere Autoren eine detailliertere Einteilung des Tumorstadiums als unabdingbar für die Therapie und Prognose voraussetzen (LANGLANDS u. KERR; TURNBULL u. Ma.; HANDLEY) und BUNTING, HEMSTED und KREMER die Bestimmung des Malignitätsgrades einbezogen sehen wollen, ist doch der Befall der Axilla-Lymphknoten nach wie vor ein wichtiges

prognostisches Kriterium (HAAGENSEN).

Im eigenen Patientengut lag eine axilläre Metastasierung zur Zeit der ersten Therapie in 42,5% aller Fälle vor, das entspricht den Angaben der Literatur (HAAGENSEN).

4.4. Histologie

Die vorliegende histologische Einteilung richtet sich überwiegend nach der geweblichen Struktur des Tumors; Klinik, Pathogenese und Ausgangspunkt des Wachstums bleiben unberücksichtigt.

So sind in unserem Krankengut die häufigsten Varianten das scirrhöse Adenokarzinom mit 38,9% das Carcinoma solidum simplex mit 25,4% und das solide Karzinom mit 14,2%, während in anderen gängigen Klassifizierungen diese drei Formen als undifferenzierte, duktale Karzinome zusammengefaßt werden (BÄSSLER; SIEWERT), die je nach dem Vorherrschen von soliden Tumormassen oder fibrösen Strukturen entsprechend unterteilt werden. Nach ADAIR und Ma. ist diesen infiltrierenden, duktalen Karzinomen allgemein eine höhere Malignität eigen als beispielsweise einem Komedo- oder medullären Karzinom, sie sind von einer niedrigeren Überlebenszeit gefolgt. Die Angaben über die Häufigkeit dieser scirrhösen soliden Karzinome in der Literatur reichen von 31% (BÄSSLER) bis 74% (ADAIR u. Ma.).

So kann hier ein aussagekräftiger Vergleich zwischen der Häufigkeit der einzelnen histologischen Formen im eigenen Krankengut und anderen Kollektiven in der Literatur wegen unterschiedlicher Einteilungsgrundlagen nicht gezogen werden.

Ein inflammatorisches Karzinom, dem ein besonders fulminanter Verlauf und eine hohe Rezidivquote nachgesagt werden (ZUCALI u. Ma.), war in der eigenen Patientengruppe nicht vertreten.

Als ausgefallen kann das Vorkommen eines Plattenepithelkarzinoms bei einem männlichen Patienten, eines malignen Lymphoms sowie in drei Fällen auch von Sarkomen gelten, die nach ZINSER nur 0,3 - 0,5% der malignen Brustdrüsenerkrankungen ausmachen.

4.5. Therapie

Bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten, die nach chirurgischer Vortherapie zur Bestrahlung kamen, wurde die klassische Radikaloperation nach Rotter und Halsted durchgeführt, nur in einem geringen Anteil lag eine einfache Mastektomie zugrunde.

Dieses Vorgehen entspricht den früheren Grundprinzipien in der Behandlung des Mammakarzinoms, die noch während des größten Teiles des betrachteten Behandlungszeitraumes Gültigkeit hatten. Erst in jüngster Zeit plädieren immer mehr Chirurgen für weniger radikale und exakt stadienbezogene operative Verfahren (SIEWERT u. Ma.; DURST), um dadurch auch die Rate der postoperativen Komplikationen zu verringern (KAAE u. JOHANSEN; FLETCHER u. Ma.).

Die Dosierung bei der eigenen postoperativen Strahlentherapie von ca. 50 Gy Thoraxwandbestrahlung von 45 bis 60 Gy Lymphknotendosis entspricht den Dosierungsrichtlinien in der Literatur von 4-6000 rd. Tumordosis bei ausreichender Fraktionierung (WEICHSELBAUM u. Ma.; KAMMERHUBER u. Ma.; HOST u. BRENNHOVD; DIETZ u. MEISER).

Die ausschließliche Verwendung von 137-Cs folgt der Empfehlung der Mehrzahl der Autoren, die für hochenergetische Megavoltstrahlen plädieren (KUTTIG), um eine hohe Herddosis unter Schonung des umgebenden Gewebes zu garantieren (WALDSCHMIDT).

Die Einbeziehung der Thoraxwand in das Therapieschema bei der Bestrahlung ist eine wesentliche Voraussetzung für die niedrige Rate von Lokalrezidiven (DIETZ u. MEISER; WÖLLGENS u. Ma.; HACKL; BÜNEMANN; KAMMERHUBER u. Ma.; HEILMANN; HOST u. BRENNHOVD; FLETCHER u. Ma.). Die eigenen Ergebnisse von 3,3% Lokalrezidiven bestätigen dies.

Daneben dient die p.o. Strahlentherapie vor allem der Erfassung chirurgisch nicht revidierter Lymphknotengruppen (KUTTIG), ein Einfluß auf die Überlebenszeit ist bisher statistisch nicht gesichert (VOUTILAINEN u. NORDMANN).

Während einige Autoren die p.o. Strahlentherapie ganz aus dem Schema der Routinebehandlung des Mammakarzinoms verdrängt sehen wollen, da sie keinen Vorteil habe und sogar die Komplikationsrate erhöhe (STJERNWARD; HOST u. BRENNHOVD; FORREST; YTREDAL u. Ma.), sehen andere die weitgehende Sicherung der Rezidivfreiheit als durchaus erstrebenswertes Behandlungsziel an (FLETCHER u. Ma.; MONTAGUE u. Ma.; HEINZE u. FEIL; MUTH; WATSON; KAMMERHUBER u. Ma.).

Neben inoperablen Tumoren werden heute auch Frühstadien des Mammakarzinoms einer primären Strahlentherapie zugeführt (VERAGUTH; PROSNITZ u. Ma.).

Im eigenen Patientengut lagen in dieser Gruppe fast ausschließlich fortgeschrittene Stadien vor, die Therapie stimmte auch hier weitgehend mit den Empfehlungen aus der Literatur überein. Dabei schwanken die Dosierungsrichtlinien zwischen 4500 und 8000rd (VERAGUTH; ALPERT; PROSNITZ u. Ma.; AMALRIC u. SPITALIER; BATAINI u. Ma.), bevorzugte Strahlenarten sind Cobalt 60 und Caesium 137 sowie Elektronenstrahlen.

4.6. Überlebenszeiten und Prognose

4.6.1. Stadium bei Primärtherapie

Die Fünf- und Zehn-Jahres-Überlebensraten werden durch das Vorliegen von Axilla-Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnose erheblich verschlechtert. Gegenüber 77,5% Fünf-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei der Gruppe N_o sind es bei positivem Axillabefund nur 42,3% entsprechend Werten von 65,7% bzw. 29,9% nach 10 Jahren.

Das entspricht etwa den Angaben der Literatur. So wird eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 89% bei freier Axilla gegenüber 75% bei Befall von ein bis drei Lymphknoten und 56% bei mehr als vier Lymphknoten, unabhängig von der Therapie, angegeben (HOST u. BRENNHOVD). Nach HAAGENSEN wird die Zehn-Jahres-Überlebensrate durch ein bis drei befallene Lymphknoten von 76,6% auf 70% gesenkt.

Die Fünf-Jahres-Werte nach Operation und Bestrahlung schwanken bei negativer Axilla zwischen 70 und 85% (HAAGENSEN; DAHL-IVERSEN; HANDLEY u. THACKRAY; ATKINS; KAAE u. JOHANSEN), für eine positive Axilla werden von den gleichen Autoren Werte zwischen 46,0% und 71% angegeben, nach FISHER sind es im Stadium II 37,9% nach zehn Jahren.

Viele Autoren messen der Zahl der befallenen Lymphknoten eine große Bedeutung für die Prognose bei (WEICHSELBAUM u. Ma.). Während eine minimale Axilla-Beteiligung nur einen geringen Einfluß auf die Überlebenszeit hat (URBAN), ist bei einem massiven Befall der axillären Lymphknoten von mehr als vier die Überlebenszeit signifikant vermindert (SMITH u. Ma.; HOST u. BRENNHOVD; ZUCALI u. Ma.). Die Bedeutung der Ebene des Axilla-Befalls tritt demgegenüber in den Hintergrund (SMITH u. Ma.).

Die Verteilung der verschiedenen Lokalisationen der Wiedererkrankung ist zwischen den Gruppen N_+ und N_o im vorliegenden Krankengut nicht verändert, lediglich der Anteil der Fernmetastasen ist bei der Gruppe N_o gegenüber den anderen Formen leicht erhöht. Das könnte die These unterstützen, daß bereits im Frühstadium des Mammakarzinoms eine okkulte hämatogene Aussaat besteht (McDONALD u. Ma.; YTREDAL u. Ma.).

4.6.2. Rezidive und Metastasen

35,1% der Patientengruppe N_+ entwickelten zu irgendeinem Zeitpunkt erneut Krankheitszeichen gegenüber 14,8% der Gruppe N_o, im gesamten Patientenkollektiv sind es 23,4%.

Aufgeschlüsselt nach den einzelnen Manifestationsformen zeigt sich eine sehr niedrige Lokalrezidivrate von 3,3%, bei positiver Axilla mit 5,2% deutlich erhöht gegenüber der Gruppe N_o mit 1,9%. Auch das Auftreten von regionalen Metastasen ist im vorliegenden Krankengut selten.

Diese sehr niedrige Lokalrezidivrate stimmt mit den Angaben anderer Autoren überein, die über Werte zwischen 2,2% und 5,1% nach postoperativer Bestrahlung berichten (DIETZ u. MEISER; KAMMERHUBER u. Ma.; HEINZE u. Ma.; WEICHSELBAUM u.Ma.).

Die höhere Rate der Patientengruppe mit Lymphknotenmetastasen bestätigen YTREDAL und Ma. sowie WEICHSELBAUM u. Ma., die beim massiven Befall von mehr als vier Lymphknoten sogar einen sprunghaften Anstieg der Lokalrezidivrate von 2 auf 32% verzeichnen.

Mehr als die Hälfte aller Rezidive entwickelt sich im ersten Jahr post operationem, nach zwei Jahren sind es bereits zwei Drittel aller Fälle, dieser Befund wird von SCHWAIGER bestätigt.

Ihr isoliertes Auftreten ist extrem selten, so ist ein lokales Rezidiv nach BUNTING und Ma. in 83% mit einer weiteren Aussaat verbunden, diese ansicht teilen auch andere Autoren (CHU und Ma.; BÜNEMANN; NORDMAN und Ma.).

Entsprechend kurz sind die Überlebenszeiten nach dem Auftreten eines örtlichen Rezidivs. Fünf-Jahres-Überlebende kamen nicht vor. Diese schlechte Prognose wird allgemein bestätigt (BLACKWOOD und Ma.; BUNTING u. Ma.).

So wird heute der Erfolg einer Behandlung häufig an der Freiheit von lokalen und regionalen Rezidiven gemessen (BRADY und Ma.; HEINZE und FEIL), ein Lokalrezidiv beweist eine inadäquate Primärtherapie (BITTSCHEID und KÄUFER). Die Notwendigkeit einer postoperativen Strahlentherapie wird durch die deutliche Senkung der Rezidivrate unterstrichen (BÜNEMANN; DIETZ und MEISTER; WÖLLGENS und Ma.; HACKL; KAMMERHUBER und Ma.).

Die Rate der Fernmetastasen im Gesamtkrankengut beträgt 20,3%. Hier stehen 30,4% bei der Gruppe N^+ 12,9% bei der Gruppe N_o gegenüber.

In der Literatur finden sich Angaben über Raten von 35% (HEINZE und FEIL), bzw. 12% im Stadium I nach postoperativer Bestrahlung und 28% im Stadium II (HOST und BRENNHOVD).

Die Lokalisation der Fernmetastasen wird nicht gesondert aufgeschlüsselt. Übereinstimmend mit der Literatur (ZINSER) war hier ein Vorherrschen von Filiae in Lunge und Skelettsystem zu etwa gleichen Teilen zu verzeichnen, gefolgt von Leber- und anderen Weichteilmanifestationen.

Die Überlebenszeiten nach dem Auftreten von Fernmetastasen sind schlecht. Fünf-Jahres-Überlebende kamen nicht vor. Diese Signalisierung einer extrem schlechten Prognose ist in der gesamten Literatur unbestritten,, so daß sich nähere Ausführungen erübrigen.

4.6.3 Histologie

Der Schwerpunkt unter den histologischen Varianten liegt im eigenen Krankengut bei den undifferenzierten Formen. Hier dominiert vor allem das scirrhöse Adenokarzinom mit einem Anteil von 38,9% im Gesamtkollektiv. BÄSSLER sieht das solide scirrhöse Karzinom mit einer Häufigkeit von 31% vertreten.

Die vergleichende Verlaufsbeobachtung zwischen dem Carcinoma solidum simplex, dem scirrhösen Adenokarzinom und dem soliden Karzinom zeigte keine signifikanten Unterschiede. In der Gegenüberstellung mit den Ergebnissen der Literatur zu bemerken, daß diese drei erwähnten Formen meist als undifferenzierte duktale Karzinome zusammengefaßt werden (SIEWERT u. Ma.; BÄSSLER). Die histologische Grundform des Adenokarzinoms wird je nach vorherrschender Zellstruktur als solid oder scirrhös bezeichnet (EDER u. GEDIGK).

Insgesamt wird diesen entdifferenzierten Tumoren, die ein invasives Wachstum zeigen, eine rasche Progredienz und eine deutlich verkürzte Überlebenszeit zugeordnet (YTREDAL u. Ma.), das entspricht den eigenen Ergebnissen einer erhöhten Rate an N_+-Tumoren unter den drei untersuchten histologischen Varianten gegenüber dem Gesamtkrankengut.

4.6.4. Zweitkarzinom

In unserem Krankengut ist der Anteil der Patienten, die entweder gleichzeitig oder nacheinander ein zweites Mammakarzinom entwickeln, 2,9%. Die Wahrscheinlichkeit einer gleichzeitigen beidseitigen Erkrankung wird mit ca. 0,5% angegeben (GROPP), bei konsekutivem Auftreten 1 bis 2%.

ZINSER berichtet, daß die Angaben über die Häufigkeit doppelseitiger Mammakarzinome zwischen 0,1 und 2% für die gleichzeitigen sowie zwischen 0,1 und 12% für die zweizeitig auftretenden malignen Tumoren schwanken. Da diese Zweitgeschwülste meist autonom entstehen, ist ihre Prognose unverändert gegenüber einem Ersttumor.

Das Auftreten anderer maligner Organtumoren mit oder nach Mammakarzinom entspricht der allgemeinen Erkrankungserwartung (GROPP). Die eigenen Patientenzahlen sind für eine allgemeingültige Aussage hierzu zu gering.

4.7. Überlebenszeit und Prognose nach primärer Bestrahlung

Eine Aussage über die Ergebnisse der primären Strahlentherapie von Mamma-Tumoren ist schwierig, da die Auswahl für diese Behandlung nach den klinischen Kriterien der Inoperabilität erfolgte, so daß hier im Patientengut hauptsächlich metastasierende Spätstadien oder extreme Frühstadien zu finden sind.

Daher weicht die Zusammensetzung dieses Kollektivs gravierend von der des Gesamtkrankengutes ab, daneben ist die Anzahl der Patienten, über die berichtet werden kann, sehr klein.

Unter den zwölf Patienten im eigenen Krankengut ist das Durchschnittsalter gegenüber anderen Gruppen stark erhöht, sechsmal liegen regionäre Metastasen, zweimal bereits eine Fernaussaat vor. Nur ein Patient kann über sieben Jahre kontrolliert werden, zehn sterben innerhalb der Verlaufsbeobachtung.

In der Literatur finden sich Angaben über Fünf-Jahres-Überlebensraten zwischen 80% (ATKINS) und 97 (PROSNITZ u. Ma.), bzw. sogar 100% (LEVENE u. Ma.) nach primärer Strahlentherapie im Stadium I. In allen Fällen ist jedoch der Bestrahlung eine Tumorektomie vorausgegangen. Die entsprechenden Werte für das Stadium II sind 60 bis 75%.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Das Ziel dieser Arbeit ist es, einen Überblick über die derzeitige Therapie und Prognose des Mammakarzinoms zu geben.

Dieser Untersuchung liegen die Behandlungsergebnisse von 490 Patienten zugrunde, die in den Jahren 1961 bis 1977 wegen eines histologisch gesicherten Mammakarzinoms postoperativ oder primär bestrahlt wurden.

Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Erkrankung betrug 55,7 Jahre, der Anteil der Männer am Gesamtkrankengut umfaßte 1,3%.

Die Verteilung der Tumoren auf beide Seiten war gleich, bei der Diagnosestellung hatten 42,5% der Patienten bereits axilläre Lymphknotenmetastasen.

457 Patienten wurden postoperativ mit kurativen Dosen bestrahlt, es wurden Fünf-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten von 62,5% und Zehn-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten von 46,5% erzielt.

In der Gruppe mit axillären Metastasen war die Überlebenszeit signifikant vermindert. 42,3% Fünf-Jahres-Überlebende stehen 77,5% der Patienten mit freier Achselhöhle gegenüber.

Die Wahrscheinlichkeit, fünf Jahre erscheinungsfrei zu überleben, war 75% für das gesamte Krankengut, 60 bzw. 84,9% für die Gruppen N_+ und N_o.

Das Carcinoma solidum simplex, das scirrhöse Adenokarzinom und das solide Karzinom umfaßten ungefähr 80% der Tumoren. Sie werden zu den duktalen, undifferenzierten und infiltrierenden Karzinomen gerechnet und haben eine schlechtere Prognose als die intraduktalen Tumoren. Untereinander weisen sie keine Unterschiede im Krankheitsverlauf auf.

Lokalrezidive, die ein wichtiges Maß für den Therapieerfolg darstellen, traten in 3,3% der Fälle auf. Bei den Patienten mit positivem Axillabefund betrug die Rate 5,2%, in der Gruppe ohne Metastasen 1,9%. Sie entwickeln sich überwiegend in den ersten zwei Jahren nach der Behandlung des Primärtumors und deuten eine sehr schlechte Prognose an, da sie meist mit einer weiteren, u.U. klinisch okkulten Disseminierung einhergehen.

Bei 20,3% der Kranken traten zu irgendeinem Zeitpunkt Fernmetastasen auf. Auch sie entstehen vorwiegend kurzfristig nach der ersten Behandlung, doch waren auch nach sieben Jahren noch neue Fälle zu verzeichnen. Der Vergleich zwischen der Axilla-positiven Gruppe und den metastasenfreien Patienten zeigt hier ein Verhältnis von 30,4 zu 12,9%. Die Überlebenszeiten nach dem Auftreten von Fernmetastasen sind minimal.

Eine ausschließliche Strahlentherapie blieb hauptsächlich inoperablen Karzinompatienten vorbehalten. So ist die Prognose in diesem Krankengut von Anfang an besonders schlecht.

2,9% der eigenen Patienten entwickelten ein Zweitkarzinom, die Prognose für diese Erkrankung ist unverändert gegenüber einem Ersttumor.

Eine weitere Verbesserung der Überlebensraten läßt sich nur durch die gezielte Erfassung von Frühstadien und die konsequente Verhinderung von Rezidiven bereits durch die Erstbehandlung erzielen.

Herrn Prof. Dr. med. W. Bohndorf danke ich für die Überlassung des Themas und seine vielfältigen Anregungen bei der Bearbeitung der Literatur.

Herrn Prof. Dr. med. Viehweger danke ich für die Übernahme des Korreferats.

Herrn Dr. med. E. Richter danke ich für seine Hilfe bei der Auswertung der Ergebnisse und seine wertvollen Ratschläge zur Abfassung der Arbeit.

LITERATURVERZEICHNIS

Abu-Zahra, H.
McDonald, B.
Maus, J.
Mok, G.
Yoshida, S.
Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in stage II carcinoma of the breast in: Adjuvant therapy of cancer, S.E. Salmon and S.E. Jones eds., 1977

Adair, F.
Berg, J.
Joubert, L.
Robbins, Gf.
Long-term followup of breast cancer patients: the 30-year-report Cancer 33, S. 1145-1150, 1974

Alpert, S.
Ghossein, N.A.
Stacey, P.
Migliorelli, F.A.
Efron, G.
Krishnaswamy, V.
Primary management of operable breast cancer by minimal surgery and radiotherapy Cancer 42, (1978), 2054

Amalric, R.
Spitalier, J.M.
Kurative Cäsium-137-Teletherapie des Brustkrebses. Erste 5-Jahres-Ergebnisse Strahlentherapie 145, 5 (1973), 513

Atkins, H.
Hayward, J.L.
Klugmann, D.J.
Wayte, A.B.
Treatment of early breast cancer - a report after ten years of a clinical trial Brt. Med. J. (1972), 423 zit. n. Prosnitz, L.R. u. Ma.

Bässler, R.
Aktuelle Beiträge zur Pathomorphologie des Mammakarzinoms Strahlentherapie 147, 4 (1974), 350

Bataini, J.P.
Picco, C.
Martin, M.
Calle, R.
Relation between time-dose and local control of operable breast cancer treated by tumorectomy and radiotherapy or by radical radiotherapy alone Cancer 42 (1978), 2059

Beller, F.K.
Möhlen, K.
Operative Behandlung des Mammakarzinoms - derzeitiger Stand und Problematik Medizinische Welt 29, 3 (1978), 77

Bittscheid, H.
Käufer, C.
Lokalrezidive nach Mammakarzinom
in: Beiträge zur Mammachirurgie,
Grewe, H.E., Schmid, M.A., Kaiser, P.
(Hrsg.), München (1977), S.81

Blackwood, J.M.
Seelig, R.F.
Hutter, R.V.P.
Rush, F.
Survival distribution in breast cancer
Surgery 82 (1977), 443

Bleyl, U.
Allgemeine Pathologie
Springer, Berlin-Heidelberg-New York
1975

Bohndorf, W.
Brady, L.W.
Fletcher, G.H.
Levitt, S.H.
Eigene Mitteilungen 1980
Cancer of the breast - the role of
radiation therapy after mastectomy
Cancer 39, (1977), 2868

Brown, G.S.
Kramer, S.
Brady, L.
Tobin, D.A.
Primary irradiation of stage I and
stage II
Adenocarcinoma of the breast
Int. J. Rad., Onc., Biol. and Phys. 2
(1977), 1145

Bruckmann, J.E.
Harris, J.R.
Levene, M.B.
Chaffey, J.T.
Hellmann, S.
Results of treating stage III carcinoma
of the breast by primary radiation
therapy
Cancer 43 (1979), 985

Bünemann, H.
Die Rezidivlokalisation nach Strahlen-
therapie des Mammakarzinoms
Strahlentherapie 146 (1973), 7

Bunting, J.S.
Hemsted, E.H.
Kremer, J.K.
The pattern of spread and survival in
596 cases of breast cancer related to
clinical staging and hostological grade
Clinical Radiology 27 (1976), 9

Budzar, A.U.
Guttermann, J.U.
Blumenschein, G.R.
Hortobagyi, G.N.
Tashima, Ch.K.
Smith, T.L.
Hersh, E.M.
Freireich, E.J.
Gehan, E.A.

Intensive postoperative chemoimmuno-therapy for patients with stage II and stage III breast cancer
Cancer 41 (1978), 1064

Calle, R.
Pilleron, J.P.
Schlienger, P.
Vilcoq, J.R.

Conservative management of operable breast cancer
Cancer 42 (1978), 2045

Chu, F.C.H.
Lin, F.-J.
Kim, J.H.
Huh, S.H.
Garmatis, C.J.

Locally recurrent carcinoma of the breast - results of radiation therapy
Cancer 37 (1976), 2677

Cooperman, A.M.
Blanchard, J.M.
Esselstyn, C.

Partial mastectomy
Surg. Clin. of North America 58 (1978), 737

Creech, R.H.
Catalano, R.B.
Harris, D.T.
Engstrom, P.F.
Grotzinger, P.J.

Low dose chemotherapy of metastatic breast cancer with Cyclophosphamide, Adriamycin, Methotrexate, 5-Fluorouracil (CAMF) versus sequentil Cyclophospha-mide, Methotrexate, 5-Fluorouracil (CMF) and Adriamycin
Cancer 43 (1979), 51

Crichlow, R.W.

Breast cancer in men
Seminars in oncology 1 (1974), 145

Crile, G.jr.

Multicentric breast cancer- the inci-dence of new cancers in the homolateral breast after partial mastectomy
Cancer 35 (1975), 475

Demaree, W.E.
Local recurrence following surgery for cancer of the breast
Ann. Surg 134 (1951), 863

Dennis, Ch.R.
Gardner, B.
Lim, B.
Analysis of survival and recurrence vs. patient and doctor delay in treatment of breast cancer
Cancer 35, (1975), 714

Dietz, R.
Meiser, N.
Ergebnisse der postoperativen Mammakarzinombehandlung mit der bienergetischen Elektronenpendelbestrahlung
Strahlentherapie 154 (1978) 475

Donegan, W.L.
The influence of untreated internal mammary metastases upon the course of mammary cancer
Cancer 39 (1977), 533

Durst, J.
Zur Häufigkeit des lokalen Rezidivs beim Mammakarzinom
Fortschritte der Medizin (1976), 288

Durst, J.
Ist die klassische Radikaloperation nach Rotter-halsted zur kurativen Behandlung des Mammakarzinoms noch erforderlich?
Zbl. f. Chirurgie 102 (1977), 1251

Eder, M.
Gedigk, P. (Hrsg.)
Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie
Springer, Berlin - Heidelberg - New York 1974

Egan, R.L.
Estimated risk and occurence of breast cancer in asymptomatic and minimally symptomatic patients
Cancer 43 (1979), 871

Fisher, B.
Montague, E.
rdmound, C.
Barton, B.
Borland, D.
Fisher, E.R. et al.
Comparison of radical mastectomy with alternative treatments for primary breast cancer
Cancer 39 (1977), 2827

Fisher, E.R.
Swamidoss, S.
Lee, C.H.
Rockette, H.
Redmond, C.
Fisher, B.
Detection and significance of occult axillary node metastases in patients with invasive breast cancer
Cancer 42 (1978), 2025

Fletcher, G.H.
Montague, E.
Nelson, A.J.
Combination of conservative surgery and irradiation for cancer of the breast
Am. J. of Roentgenology 126 (1976), 216

Forrest, A.P.M.
Conservative local treatment of breast cancer
Cancer 39 June suppl. (1977), 2813

Freund, H.
Grover, N.B.
Durst, A.L.
Factors affecting survival following radical mastectomy

Frischbier, H.-J.
Lohbeck, H.U.
Die Strahlenbehandlung des Mammakarzinoms im Stadium I
Strahlentherapie 147 (1974), 365

George, W.D.
The management of early cancer of the breast
Langenbecks Archiv für Chirurgie 345 (1977), 111

Gerlach, F.
Hermanutz, K.D.
Das bilaterale Mammakarzinom
Strahlentherapie 150 (1975), 295

Gropp, H.
Brustdrüse
in: Lehrbuch der Chirurgie, Koslowski, L., Irmer, W. Bushe, K.-A. (Hrsg.), Schattauer
Stuttgart - New York 1978

Haagensen, C.D.
Treatment of curable carcinoma of the breast
Int. J. of Rad., Onc., Biol. and Phys 2 (1977), 975

Haagensen, C.D.	The choice of treatment for operable carcinoma of the breast Surgery 76 (1974), 685
Hackl, A.	Erfahrungen mit der Orthovolttherapie beim Mammakarzinom Strahlentherapie 155 (1977), 683
Handley, R.S.	Conservative surgical treatment of breast cancer Progress in clinical and biological research 12 (1977), 321
Heidenreich, W.	Mammakarzinome bei Kindern und Jugendlichen Med. Klin. 71 (1976), 307
Heidenreich, W. Jagla, K. Schüssler, J. Börner, P. Denhard, F. Kalden, J.R. Leibold, W. Peter, H.H. Deicher, H.	Immunological characterization of mononuclear cells in peripheral blood and regional lymph nodes of breast cancer patients Cancer 43 (1979), 1308
Heilmann, H.-P.	Die Problematik des Mammakarzinoms aus radiologischer Sicht Strahlentherapie 155 (1979), 588
Heinze, H.G. Feil, E.	Postoperative Kobalt-60-Teletherapie des Mammakarzinoms Strahlentherapie 140 (1970), 468
Heitland, W. Durst, J. Neugebauer, W.	Zur Prognose des Mammakarzinoms beim Mann Zbl. f. Chirurgie 103 (1978), 228

Hortobagyi, G.N.
Guttermann, J.U.
Blumenschein, G.R.
Yap, H.-Y.
Budzar, A.U.
Tashima, Ch.K.
Burgess, M.A.
Hersh, E.M.
Combined chemoimmunotherapy for advanced breast cancer - a comparison of BCG and Levamisole
Cancer 43 (1979), 1112

Høst, H.
Brennhovd, I.O.
The effect of postoperative radiotherapy in breast cancer
Int. J. of Rad., Onc., Biol., Phys. 2 (1977), 1061

Kaae, S.
Johansen, H.
Does simple mastectomy followed by irradiation offer survival comparable to radical procedures?
Int. J. of Rad., Onc., Biol., Phys. 2 (1977), 1163

Kammerhuber, F.
Kahr, E.
Winter, H.
Zur postoperativen Bestrahlung des Mammakarzinoms mittels Orthovolttherapie
Strahlentherapie 146 (1973), 530

Kaufmann, H.
Die Strahlentherapie in der Behandlung des Mammakarzinoms
Fortschritte der Medizin 94 (1976), 756

Kocsis, S.
Über die Häufigkeit von Mehrfachtumoren beim Mammakarzinom
Strahlentherapie 147 (1974), 470

Krokowski, E.
Zur Problematik bei der Erfolgsbewertung der Mammakarzinom-Behandlung
Strahlentherapie 155 (1979), 673

Kuttig, H.
Mammacarcinom: Strahlentherapie
Langenbecks Archiv für Chirurgie 345 (1977), 65

Largiadèr, F.	Neue Behandlungsgrundsätze des Mammakarzinoms Schweizerische Rundschau für Medizin 66 (1977), 415
Langlands, A.O. Kerr, G.R.	On the staging of breast carcinoma Clin. radiology 27 (1976), 17
Langlands, A.O. Kerr, G.R.	Prognosis in breast cancer: the relvance of clinical staging Clin. radiology 29 (1978), 599
Levene, M.B. Harris, J.R. Hellmann, S.	Treatment of carcinoma of the breast by radiation therapy Cancer 39 (1979), 2840
Levene, M.B. Harris, J.R. Hellmann, S.	Primary radiation therapy for operable carcinoma of the breast Surg. Clin. of North America 58 (1978), 767
Levitt, S.H. McHugh, R.B.	Radiotherapy in the postoperative treatment of operable carcinoma of the breast Cancer 39 (1977), 924
Levitt, S.H. McHugh, R.B. Song, Ch.W.	Radiotherapy in the postoperative treatment of operable cancer of the breast - part II Cancer 39 (1977), 933
Lewis, R.D. McBride, Ch.M.	Role of simple mastectomy in treating patients with breast cancer South. Med. J. 70 (1977), 931
Lloyd, R.E. Jones, S.E. Salmon, S.E.	Comparative trial of low-dose Adriamycin plus Cyclophosphamide with or without additive hormonal therapy in advanced breast cancer Cancer 43 (1979), 60
Lythgoe, J.P. Leck, I. Swindell, R.	manchester regional breast-study - preliminary results The Lancet 1, 8067 (1978), 744

Mahoney, L.J.
Bird, B.L.
Cooke, G.M.
Ball, D.G.
Early diagnosis of breast cancer: experience in a consultant breast clinic
Canad. med. Ass. J. 116 (1977), 1129

McDonald, A.M.
Simpson, J.S.
MacIntyre, J.
Treatment of early cancer of the breast: histological staging and role of rediotherapy
The Lancet 1, 7969 (1976), 1098

Montague, E.D.
Gutierrez, a.E.
Barker, J.L.
Tapley, N.
Fletcher, G.H.
Conservation surgery and irradiation for the treatment of favorable breast cancer
Cancer 43 (1979), 1058

Montgomery, A.C.V.
Greening, W.P.
Levene, A.L.
Clinical study of recurrence rate and survival time of patients with carcinoma of the breast treated by biopsy excision without any other therapy
J. of the Royal Soc. of Med. 71 (1978), 339

Mueller, C.B.
Ames, F.
Anderson, G.D.
Breast cancer in 3.558 woman: ages as a significant determinant in the rate of dying and causes of death
Surgery 83 (1978), 123

Muth, C.P.
Das Schicksal nicht bestrahlter Mammakarzinome bei "günstigster" Ausgangssituation
Radiobiologie und Radiotherapie 18 (1977), 287

Myers, R.E.
Sutherland, D.J.
Meakin, J.W.
Kellen, J.A.
Malkin, D.G.
Malkin, A.
Carcinoembryonic antigen in breast cancer
Cancer 42 (1978), 1520

Nasemann, O.
Sauerbrey

Lehrbuch der Hautkrankheiten und venerischen Infektionen
Springer, Berlin - Heidelberg - New York, 1977

Nordmann, E.
Linna, M.
Nieminen, S.

Local recurrence of breast carcinoma after mastectomy and radiotherapy
Strahlentherapie 153 (1977), 13

Perloff, M.
Hart, R.D.
Holland, J.F.

Vinblastin, Adriamycin, Thiotepa and Halotestin (VATH) - therapy for advanced breast cancer refractory to prior chemotherapy
Cancer 42 (1978), 2534

Pietro, S. di
Bertrario, L.
Cantù, G.
Re.,A.

An analysis of 800 breast cancer patients relapsed after radical mastectomy
Tumori 62 (1976), 99

Prosnitz, L.R.
Goldenberg, I.S.
Packard, R.A.
Levene, M.B.
Harris, J.
Hellmann, S.
Wallner, P.E.
Brady, L.W.
Mansfield, C.M.
Kramer, S.

Radiation therapy as initial treatment for early stage cancer of the breast without mastectomy
Cancer 39 (1977), 917

Rainey, J.M.
Jones, S.E.
Salmon, S.E.

Combination chemotherapy for advanced breast cancer utilizing Vincristine, Adriamycin and Cyclophosphamide (VAC)
Cancer 43 (1979), 66

Ramirez, G.
Ansfield, F.J.
Wolberg, W.H.
Davis, H.L.
Greenberg, A.
Davis, T.E.
Borden, E.C.

Adjuvant chemotherapy - radiotherapy in breast carcinoma
in: Adjuvant therapy of cancer
Salmon, S.E. and Jones, S.E. eds., 1977

Raventos, A.
Clinical trials of adjuvant radiation therapy for breast cancer
Cancer 39 (1977), 941

Reimer, R.R.
Chemotherapy of recurrent breast cancer
Surg. Clin. of North America 58 (1978), 843

Reinhardt, K.
Die Kontrolle des Bestrahlungserfolges bei Mammakarzinomen mittels Mammographie
Strahlentherapie 155 (1979), 677

Rissanen, P.M.
Holsti, P.
Vergleich zwischen konservativer und radikaler Chirurgie, kombiniert mit Strahlentherapie bei der Behandlung des Brustkrebses im Stadium I
Strahlentherapie 4 (1974), 370
zit. n. Wannenmacher. M., Castrup, W.

Rossi, A.
Valagussa, P.
Bonadonna, G.
Surgery and adjuvant chemotherapy in the treatment of operable breast cancer
Progr. in clin. and biol. res. 12 (1977), 391

Rubens, R.D.
Begent, R.H.J.
Knight, R.K.
Sexton, S.A.
Hayward, J.L.
Combined cytotoxic and Progestogen therapy for advanced breast cancer
Cancer 42 (1978), 1680

Sachs, H.
Ziegler, R.
Probst, P.
Risikofaktoren beim Brustdrüsen-Carcinom der Frau
Fortschr. Med. 95 (1977), 2497

Schryver, A. de	The Stockholm breast cancer trial: premliminary report of a randomized study concerning the value of pre-operative or post-operativ radiotherapy in operable disease Int. J. of Rad., Onc., Biol., Phys. 1 (1976), 601
Schulz, U. Sack, H.	Lokalrezidive nach verschiedenen Formen der Strahlenbehandlung beim operierten Mammakarzinom Strahlentherapie 146 (1973), 384
Schwaiger, M.	Rezidiveingriffe beim Mamma-Carcinom Langenbecks Archiv für Chirurgie 342 (1976), 215
Siewert, R. Rauschecker, H. Schauer, A. Rahlf, G.	Behandlungsprinzipien des Mammakarzinoms in der Kooperation von Chirurgen und Pathologen in: Beiträge zur Mammachirurgie, Grewe, H.E., Schmid, M.A., Kaiser, P. (Hrsg.), München 1977
Smith, J.A. Gamez-Araujo, J.J. Gallager, H.S. White, E.C. McBride, Ch.M.	Carcinoma of the breast - analysis of total lymph node involvement versus level of metastasis Cancer 39 (1977), 527
Spuy, S. van der Levin, W. Smith, B.J.	The role of mastectomy in locally advanced breast cancer S. Afr. med. J. 52 (1977), 716
Stjernwärd, J.	Reevaluation of the role of routine use of post-operative radiotherapy in operable breast cancer Progr. in clin. and biol. res. 12 (1977), 405
Stjernswärd, J.	Adjuvant radiotherapy trials in breast cancer Cancer 39 (1977), 2846

Stoll, B.A.
Does the malignancy of breast cancer vary with age?
Clinical oncology 2 (1976), 73

Tagnon, H.
Schwaiger, M.
Peiper, H.J.
Forrest, A.P.M.
Fisher, B.
Amalric, R.
Herfarth, Ch.
Therapy of breast cancer
Langenbecks Archiv für Chirurgie 346 (1978) 65

Turnbull, A.R.
Chant, A.D.B.
Buchanan, R.B.
Turner, D.T.L.
Shepard, J.M.
Fraser, J.D.
Treatment of early breast cancer
The Lancet (1978), 7

UICC
TNM-Klassifizierung der malignen Tumoren
3. Auflage
Springer, Berlin - Heidelberg - New York 1979

Untucht, J.H.
Wöllgens, P.
Diagnostik der Fernmetastasen des Mammakarzinoms
Zeitschrift f. Allgem. med. 49 (1973), 1687

Urban, J.A.
Management of operable breast cancer - the surgeon's view
Cancer 42 (1978), 2066

Valagussa, P.
Bonadonna, G.
Veronesi, U.
Patterns of relapse and survival following radical mastectomy
Cancer 41 (1978), 1170

Valagussa, P.
Bonadonna, G.
Veronesi, U.
Patterns of relapse and survival in operable breast carcinoma with positive and negative axillary nodes
Tumoris 64 (1978), 221

Veraguth, P.
Curative radiotherapy of early breast cancer
Progr. in clin. and biol. res. 12 (1977), 367

Voutilainen, A.
Nordman, e.
Chest wall recurrences after operation and postoperative irradiation of mammary carcinoma
Acta radiologica 16 (1977), 401

Waldschmidt, J.
Bösartige Geschwülste
in: Lehrbuch der Chirurgie, Koslowski, L., Irmer, W., Bushe, K.-A. (Hrsg.), Schattauer, Stuttgart - New York 1978

Wallgren, A.
A controlled study: preoperative versus postoperative irradiation
Int. J. for Rad., Onc., Biol., Phys. 2 (1977), 1167

Wannemacher, M.
Castrup, W.
die Strahlenbehandlung des Mammakarzinoms
in: Beiträge zur Mammachirurgie, Grewe, H.E., Schmid, M.A., Kaiser, P. (Hrsg.), München 1977

Watson, T.A.
Can survival be increased by post-operastive irradiation?
Int. J. for Rad., Onc., Biol., Phys. 2 (1977), 1181

Weichselbaum, R.R.
Marck, A.
Hellman, S.
The role of postoperative irradiation in carcinoma of the breast
Cancer 37, (1976), 2682

Winchester, D.P.
Sener, S.F.
Khandekar, J.D.
Oviedo, M.A.
Cunningham, M.P.
Caprini, J.A.
Burkett, F.E.
Scanlon, E.F.
Symptomatology as an indicator of recurrent or metastatic breast cancer
Cancer 43 (1979), 956

Wöllgens, P.
Voss, A.-Ch.
Barth, V.
Klöckner, D.
Das lokale Frührezidiv beim Mammakarzinom. Eine vergleichende Studie von fünf verschiedenen Bestrahlungstechniken bei 368 Patienten
Strahlentherapie 146 (1973), 1

Wöllgens, P.
Barth, V.
Die Therapie des Mammakarzinoms aus strahlentherapeutischer Sicht
Z.f. Allgemeinmedizin 49 (1973), 1683

Ytredal, D.O.
Ziegler, M.G.
Hagen, R.O.
Bradfield, J.S.
Recurrence patterns and survival after combined radical mastectomy and postoperative irradiation: a retrospective analysis
South. Med. J. 70 (1977), 698

Zinser, H.-K.
Mammakarzinom - Diagnose und Differentialdiagnose
Thieme Stuttgart 1972

Zucali, R.
Uslenghi, C.
Kunda, R.
Bonadonna, G.
Natural history and survival of inoperable breast cancer treated with radiotherapy and radiotherapy followed by radical mastectomy
Cancer 37 (1976), 1422

LEBENSLAUF

Am 10. Februar 1954 wurde ich, Barbara Dagmar Schulz, als Tochter des Obersteuerrats Rudi Schulz und seiner Ehefrau Ursula, geb. Kanzenbach, in Berlin geboren.

Nach dem Besuch der Mühlenau-Grundschule in Berlin-Zehlendorf von 1960 bis 64 war ich ab 1964 Schülerin des Evangelischen Gymnasiums zum Grauen Kloster in Berlin-Grunewald, wo ich 1973 die Reifeprüfung ablegte.

Im Sommersemester 1973 begann ich mit dem Studium der Humanmedizin an der Universität Würzburg, wo ich im März 1975 die Ärztliche Vorprüfung und jeweils im März 1976, 78 und 79 den ersten, zweiten und dritten Teil der Ärztlichen Prüfung ablegte.

Nach der Approbation im Mai 1979 war ich bis zum 31.7.79 als Assistentin am Kreiskrankenhaus Uffenheim tätig.

Seit November 1979 bin ich als Assistentin auf der chirurgischen Abteilung des Stadtkrankenhauses Sonthofen tätig.

Barbara Schulz

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80